

Sebastian Kaule

## **Minimalinvasiv implantierbare Herzklappenprothesen**

–

**Beiträge zur Beurteilung der Qualitätsparameter und zur hydrodynamischen Charakterisierung von Klappendesigns**

MENZEL-Verlag

# **Minimalinvasiv implantierbare Herzklappenprothesen**

—

## **Beiträge zur Beurteilung der Qualitätsparameter und zur hydrodynamischen Charakterisierung von Klappendesigns**

Sebastian Kaule

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek.

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über „<http://dnb.d-nb.de>“ abrufbar.

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.) der  
Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik der Universität Rostock

vorgelegt von

M. Sc. Sebastian Kaule, geb. am 12.06.1987 in Crivitz

Rostock, 17 Dezember 2018.

1. Auflage Dezember 2019

Alle Rechte vorbehalten

© MENZEL-Verlag, Ostseebad Kühlungsborn 2019

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des MENZEL-Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

ISBN 978-3-946694-03-8



# **Minimalinvasiv implantierbare Herzklappenprothesen**

—

## **Beiträge zur Beurteilung der Qualitätsparameter und zur hydrodynamischen Charakterisierung von Klappendesigns**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik

der Universität Rostock

vorgelegt von

M. Sc. Sebastian Kaule

geb. am 12.06.1987 in Crivitz,

aus Rostock

Rostock, 17.12.2018

Erster Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Schmitz  
Universität Rostock, Universitätsmedizin Rostock  
Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. /  
Institut für Biomedizinische Technik

Zweiter Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Marc Kraft  
Technische Universität Berlin  
Fachgebiet Medizintechnik  
am Institut für Maschinenkonstruktion und Systemtechnik  
der Fakultät V, Verkehrs- und Maschinensysteme

Datum der Verteidigung: 08.07.2019

# Inhalt

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einführung und Ziel der Arbeit .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Medizinische und biomechanische Grundlagen für die Entwicklung und Applikation von Transkatheter-Aortenklappen-prothesen .....</b>   | <b>5</b>  |
| 2.1      | Anatomie und biomechanische Aspekte der Aortenklappe .....  | 5         |
| 2.1.1    | Anatomie des linken Ventrikels und der Aortenklappe .....   | 5         |
| 2.1.2    | Hämodynamik des Herzens .....   | 8         |
| 2.2      | Aortenklappenvitien – Pathophysiologische Veränderungen der Aortenklappe .....  | 11        |
| 2.2.1    | Aortenklappeninsuffizienz – Funktionsstörung der Klappentaschen .....   | 12        |
| 2.2.2    | Aortenklappenstenose – Funktionsstörung durch Verengung des Lumens und steigenden Druckverlust.....   | 12        |
| 2.2.3    | Klinische Klassifizierung des Schweregrads der Aortenklappenstenose .....   | 13        |
| 2.2.4    | Mögliche Therapieoptionen .....   | 16        |
| <b>3</b> | <b>Stand der Technik und Entwicklungstrends bei Transkatheter-Aortenklappenprothesen.....</b>   | <b>20</b> |
| 3.1      | Etablierte Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....   | 20        |
| 3.2      | Innovative Konzepte von Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....  | 22        |
| 3.3      | Klinische Bedeutung der Aortenklappenstenose und deren Therapie mittels Transkatheter-Aortenklappenimplantation .....   | 23        |
| 3.4      | Transkatheter-Aortenklappenimplantation vs. offene Herzchirurgie – medizinische und gesundheitsökonomische Aspekte .....  | 29        |
| 3.5      | Entwicklungsanforderungen an innovative Transkatheter-Aortenklappen-prothesen und Entwicklung zulassungsrelevanter Implantat-Prüfverfahren .....  | 31        |
| <b>4</b> | <b>Entwicklung und Adaption von Prüfmethode zur vergleichenden Analyse der hydrodynamischen Eigenschaften von Trans-katheter-Aortenklappenprothesen unter pulsatilen Flussbedingungen .....</b> | <b>34</b> |
| 4.1      | Materialien und Methoden .....  | 34        |
| 4.1.1    | Hydrodynamisches Kreislaufmodell zur Charakterisierung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....   | 34        |
| 4.1.2    | Definition von Prüfparametern zur Untersuchung der Herzklappenprothesen-funktion in physiologischen sowie pathophysiologischen Belastungssituationen anhand normativer Vorgaben ....            | 36        |
| 4.1.3    | Wichtige Kennwerte für die Beschreibung der hydrodynamischen Leistung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....  | 38        |
| 4.1.4    | Untersuchte Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....  | 40        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 4.1.5    | Modelle der Ziel-Implantationsumgebung für die hydrodynamische Charakterisierung von TAVP .....  | 41        |
| 4.2      | Entwicklung einer Methode zur Untersuchung des Öffnungs- und Schließverhaltens von Transkatheter-Aortenklappenprothesen mit Hilfe von High-Speed-Kinematografie....    | 41        |
| 4.3      | Vergleichende Analyse der hydrodynamischen Eigenschaften verschiedener Transkatheter-Aortenklappenprothesen unter pulsatilen Flussbedingungen .....                    | 44        |
| 4.3.1    | Untersuchung des Öffnungs- und Schließverhaltens von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit der Belastungssituation .....                                | 44        |
| 4.3.2    | Einfluss des Herzminutenvolumens auf die hydrodynamischen Eigenschaften von Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....   | 46        |
| 4.3.3    | Hydrodynamische Eigenschaften von Transkatheter-Aortenklappenprothesen bei variablem mittleren aortalen Druck und variabler Prüffrequenz.....                          | 53        |
| 4.3.4    | Vergleich der <i>in vitro</i> Messungen mit Ergebnissen aus klinischen Studien.....  | 56        |
| <b>5</b> | <b>Untersuchung der Regurgitation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen unter stationären Flussbedingungen .....</b>  | <b>59</b> |
| 5.1      | Aufbau und Funktionsweise eines Prüfstands zur Messung der Regurgitation unter stationären Flussbedingungen.....   | 60        |
| 5.2      | Validierung des Prüfstands.....  | 61        |
| 5.3      | Einfluss der Implantationshöhe von Transkatheter-Aortenklappenprothesen im aortalen Annulus auf die Regurgitation unter stationären retrograden Flussbedingungen ..... | 62        |
| <b>6</b> | <b>Adaption von Prüfmethoden aus der Stenttechnologie zur Charakterisierung der Zellgröße und Röntgensichtbarkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....</b>   | <b>67</b> |
| 6.1      | Charakterisierung der Zellgröße von Transkatheter-Aortenklappendesigns zur Bewertung der post-operativen Zugänglichkeit der Koronararterien .....                      | 67        |
| 6.2      | Charakterisierung der Röntgensichtbarkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen.....  | 69        |
| 6.2.1    | Prüfaufbau und Prüfmethode .....   | 70        |
| 6.2.2    | Vergleich der Röntgensichtbarkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen.....  | 71        |
| 6.2.3    | Messung der Längenänderung bei Implantation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen mit Hilfe von Röntgenuntersuchungen .....   | 74        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>7</b> | <b>Beiträge zur Untersuchung der Betriebsfestigkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen.....</b>  | <b>76</b> |
| 7.1      | Charakterisierung des radialen Last-Verformungs-Verhaltens von Trans-katheter-Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit steigenden stationären Drucks auf die Klappenebene .....                                | 77        |
| 7.2      | Messung der lokalen Erwärmung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen während zyklischer Dauerbelastung.....  | 79        |
| <b>8</b> | <b>Entwicklung eines technischen Modells des pathophysiologisch veränderten aortalen Annulus für die hydromechanische Charakterisierung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....</b>                   | <b>82</b> |
| 8.1      | Paravalvuläre Regurgitation als Herausforderung bei der <i>in vitro</i> Prüfung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....   | 82        |
| 8.2      | Modellierung der Einbettung der Transkatheter-Aortenklappenprothese in den aortalen Annulus unter Berücksichtigung pathophysiologischer Veränderungen der Aortenwurzel.....                                  | 84        |
| 8.2.1    | Systematisierung der Kalzifizierung des aortalen Annulus und der Aortenwurzel – Untersuchungen an Körperspender-Herzen.....  | 84        |
| 8.2.2    | Entwicklung eines Modells des aortalen Annulus mit pathophysiologisch angepasster Geometrie zur hydrodynamischen Charakterisierung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....                            | 88        |
| 8.2.3    | Charakterisierung der Qualität und Maßhaltigkeit der technischen Kalzifizierungsmodelle .....  | 89        |
| 8.3      | Quantifizierung der Regurgitationsverluste unter Verwendung eines standardisierten aortalen Annulus mit technisch nachgebildeter Kalzifizierung unter pulsatilen Flussbedingungen.....                       | 90        |
| 8.3.1    | Materialien und Methoden.....  | 91        |
| 8.3.2    | Öffnungs- und Schließverhalten von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in technischen Kalzifizierungsmodellen .....   | 92        |
| 8.3.3    | Einfluss der technisch nachgebildeten Kalzifizierung des aortalen Annulus auf die paravalvuläre Regurgitation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen.....  | 97        |
| 8.4      | Einfluss der Implantationshöhe sowie der technisch nachgebildeten Kalzifizierung des aortalen Annulus auf die Regurgitation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen unter stationären Flussbedingungen..... | 101       |
| 8.5      | Einfluss der technisch nachgebildeten Kalzifizierung des aortalen Annulus auf das radiale Last-Verformungs-Verhalten von TAVP .....  | 104       |

|               |   |   |
|---------------|---|---|
| <b>9</b>      | <b>Dichtungstechnologie zur Reduktion der paravalvulären Regurgitation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen mit Hilfe von Hybridhydrogelen .....</b>      | <b>106</b>                                |
| 9.1           | Entwicklung eines Konzepts zur formschlüssigen Abdichtung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in der pathophysiologisch veränderten Aortenwurzel.....    | 106                                       |
| 9.2           | Charakterisierung von Hybridhydrogelen für die formschlüssige Abdichtung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen .....                                       | 109                                       |
| 9.2.1         | Herstellung von Prüfkörpern für die Charakterisierung der Hybridhydrogele .....   | 109                                       |
| 9.2.2         | Untersuchung des Trocknungs- und Quellverhaltens von Hybridhydrogelen in Abhängigkeit der chemischen Zusammensetzung sowie der Umgebungstemperatur .....      | 110                                       |
| 9.2.3         | Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften von Hybridhydrogelen.....  | 114                                       |
| 9.2.4         | Prüfung der Biokompatibilität der Hybridhydrogele.....  | 118                                       |
| 9.3           | Entwicklung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt .....  | 120                                       |
| 9.4           | Hydrodynamische Charakterisierung von TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt unter pulsatilen Flussbedingungen in technischen Kalzifizierungsmodellen ..... | 121                                       |
| 9.4.1         | Öffnungs- und Schließverhalten von TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt.....  | 122                                       |
| 9.4.2         | Hydrodynamische Eigenschaften von TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt in technischen Kalzifizierungsmodellen.....  | 123                                       |
| <b>10</b>     | <b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>   | <b>127</b>                                |
| <b>Anhang</b> | <b>Durchführung der verschiedenen Untersuchungen zur Biokompatibilität von Hybridhydrogelen .....</b>   | <b>1</b>                                  |
|               | <b>Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b> |
|               | <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>  | <b>XXI</b>                                |
|               | <b>Symbolverzeichnis .....</b>  | <b>XXIII</b>                              |

# 1 Einführung und Ziel der Arbeit

In einer alternden Bevölkerung stellen Herzklappenerkrankungen ein zunehmendes Problem dar. Seit Beginn der statistischen Aufzeichnungen kann eine Ausweitung der Neuerkrankungen sowie der Erkrankungen mit Todesfolge verzeichnet werden. Zuletzt wurden in Deutschland im Jahr 2016 etwa 90.973 Neuerkrankungen registriert [1].

Die Aortenklappenstenose ist mit 45% aller Herzklappenerkrankungen eine der häufigsten Herzklappenerkrankungen im Erwachsenenalter, 3% aller Patienten über 65 Jahre sind davon betroffen [2,3]. Ähnlich wie bei Koronararterien beschreibt hier der Zustand der Stenose eine Verengung des durchströmten Lumens. Im Fall einer Aortenklappenstenose ist das Lumen auf Höhe der Aortenklappe derartig verengt, dass der Druckgradient über die Herzklappe bzw. der systolische Druck des linken Ventrikels stark erhöht wird [2].

Je nach Schweregrad der Stenose zieht die chronisch erhöhte Druckbelastung eine konzentrische Hypertrophie des Myokards nach sich [4]. Bei einer anhaltenden bzw. fortschreitenden Stenose der Aortenklappen führt diese konzentrische Myokardhypertrophie sukzessive zur Steigerung des Sauerstoffbedarfs des Myokards sowie zu diastolischer und systolischer Dysfunktion [2]. Darüber hinaus können Störungen in der Durchblutung des Myokards und diastolische Relaxationsstörungen auftreten, welche mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung stehen [5].

Um den Patienten zu therapieren, muss die Aortenklappe ersetzt werden. Je nach Operationsrisiko, welches vor einer entsprechenden Operation für jeden Patienten individuell berechnet wird, existieren zwei Therapieoptionen für den Ersatz der Aortenklappe. Patienten mit niedrigem und mittlerem Operationsrisiko werden offen chirurgisch, Patienten mit hohem Risiko oder auch inoperable Patienten Transkatheter-basiert operiert. Darüber hinaus ist die bislang nur begrenzte Betriebsfestigkeit der Transkatheter-Aortenklappenprothesen (engl. transcatheter aortic valve prosthesis, TAVP) ausschlaggebend dafür, warum nur ältere Patienten mit der schonenderen Therapieform behandelt werden.

Die Therapie der Aortenklappenstenose mittels Transkatheter-Aortenklappenimplantation (engl. transcatheter aortic valve implantation, TAVI) kann als eine disruptive Technologie angesehen werden, sie hat sich innerhalb der letzten zehn Jahre als Standardtherapie für bislang inoperable Patienten etabliert. Die Fallzahlen und klinischen Studien für neue Anwendungsfelder expandieren, sodass in Deutschland jährlich über 17.000 Patienten therapiert werden [1]. Die Anzahl der chirurgischen Klappeneingriffe ist dabei leicht rückläufig [1].

Die wesentlichen Herausforderungen für die Entwicklung neuer TAVP sind klinische Komplikationen, wie z.B. die paravalvuläre Regurgitation (PVR), die Notwendigkeit einer post-prozeduralen permanenten Herzschrittmacher-Implantation sowie die Betriebsfestigkeit der neuartigen Implantate.

Die Implantationshöhe einer TAVP im aortalen Annulus hat *in vivo* post-operativ einen entscheidenden Einfluss auf die beschriebenen Komplikationsraten sowie die Leistungsfähigkeit der Prothese. So kann eine sehr tiefe Implantation der Prothese in Richtung des Ventrikels eine erhöhte PVR hervorrufen. Gleichzeitig erfordert sie häufig die zusätzliche Implantation eines permanenten Herzschrittmachers [6]. Eine zu hohe Implantation der Prothese in Richtung der Aorta ist ebenfalls mit einer erhöhten PVR assoziiert und könnte dazu führen, dass der Blutfluss in die Koronararterien verhindert wird [7]. Darüber hinaus erhöht sich das Risiko einer Migration oder sogar Embolisierung der Herzklappenprothese [8].

Auch wenn die Zulassungsanforderungen für Medizinprodukte aufgrund des Inkrafttretens der neuen Medical Device Regulation EU 2017/745 (MDR) im Allgemeinen steigen, werden spezielle Anforderungen, die der Weiterentwicklung von TAVP vor dem Hintergrund der genannten Herausforderungen dienen würden, in der bestehenden einzigen relevanten Norm, der DIN EN ISO 5840-3: 2013 (ISO 5840-3), bislang nicht berücksichtigt [9,10]. Die in der ISO 5840-3 beschriebenen umfangreichen Prüfungen dienen der Sicherstellung der Implantatintegrität und haben den Zweck, die mechanische aber auch biologische Qualität der Herzklappenprothesen zu sichern. Aufgrund der komplexen Implantationsumgebung sind dennoch Aspekte unberücksichtigt gelassen, denen sich die vorliegende Arbeit widmet.

So wird beispielweise nur eine weite Spanne von Prüfparametern für die Funktionsumgebung für TAVP in der Norm gegeben. Inwieweit diese Prüfparameter eingesetzt bzw. verwendet werden müssen, wird nicht weiter präzisiert. Auch berücksichtigt die ISO 5840-3 nicht die besonderen Anforderungen an TAVP, die sich aus der hoch speziellen und anspruchsvollen Implantationsumgebung, d.h. den durch starke Kalkeinlagerungen ungleichmäßig geformten aortalen Annulus, ergeben. Innerhalb der Norm wird nur die hydrodynamische Charakterisierung der TAVP in einer für den Anwendungsfall typischen Implantationsumgebung gefordert. Weitere Spezifikationen existieren nicht.

Darüber hinaus wird innerhalb der ISO 5840-3 die Untersuchung der Sichtbarkeit der TAVP während der Implantation mittels bildgebender Verfahren gefordert, jedoch keine Anhaltspunkte für eine entsprechende, entwicklungsbegleitende *in vitro* Untersuchungsmethode. Erst nach der Zulassung können Aussagen darüber getroffen werden, ob eine TAVP während der Implantation gut sichtbar ist oder nicht. Kennwerte zur Beurteilung dieser Sichtbarkeit bestehen ebenfalls nicht.

Hinsichtlich der Betriebsfestigkeit der bestehenden TAVP existieren erste Langzeitergebnisse nach 7 Jahren Implantationsdauer [11]. Innerhalb dieser Zeit wurde nachgewiesen, dass die erste Generation der TAVP, wie z.B. die CoreValve (Medtronic, USA) sowie die Edwards Sapien (Edwards Lifescience, USA) TAVP deutliches Potential zur Verbesserung aufweisen [12].



Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist aus den genannten Gründen die Entwicklung und Adaption von Prüfmethode(n) für TAVP. Im Vordergrund steht hierbei die Entwicklung von *in vitro* Prüfmethode(n) zur hydrodynamischen Charakterisierung von TAVP und insbesondere zur detaillierten Analyse der paravalvulären Regurgitation.

Als Grundlage hierfür wird zunächst eine umfangreiche Analyse der Funktionsumgebung von TAVP zur hydrodynamischen Charakterisierung durchgeführt, um daraus Prüfparameter abzuleiten, die wesentliche körperliche Belastungssituationen sowie kardiologische Vorerkrankungen eines potentiellen Patienten berücksichtigen. Zur Erprobung der so entwickelten Prüfmethode(n) werden zwei klinisch etablierte TAVP zur vergleichenden *in vitro* Charakterisierung eingesetzt, um neue Entwicklungsanforderungen für zukünftige TAVP zu identifizieren.

Darüber hinaus wird eine Methode entwickelt, den Einfluss der Implantationshöhe von TAVP im aortalen Annulus auf die PVR sowie das radiale Last-Verformungs-Verhalten im stationären retrograden, d.h. rückwärtig auf die geschlossene Klappe wirkenden, Fluss zu charakterisieren. Auf diese Weise können zukünftig Empfehlungen für die Auswahl und Implantationstechnik von TAVP gegeben werden. Die Analyse des radialen Last-Verformungs-Verhaltens liefert Ausgangswerte für die Vorbereitung von Betriebsfestigkeitsuntersuchungen.

Weiterhin wird ein pathophysiologisch verändertes Modell des aortalen Annulus mit unterschiedlichem Grad der Kalzifizierung entwickelt (technisches Kalzifizierungsmodell). Hierfür werden Untersuchungen von Körperspender-Herzen durchgeführt und aus diesen ein technisch vereinfachtes, parametrisiertes Modell des aortalen Annulus abgeleitet, hergestellt und für Untersuchungen unter stationären als auch unter pulsatilen Flussbedingungen eingesetzt. Hierbei werden vor allem pathophysiologische Veränderungen wie Kalzifizierungen und daraus resultierende Stenosen des aortalen Annulus berücksichtigt, um zukünftig neuartige TAVP auch unter worst case-Szenarien charakterisieren zu können.

Anschließend werden Prüfmethode(n) aus vergleichbaren kardiologischen Themengebieten, wie der Stent-Therapie, an TAVP adaptiert, um den Stand der Technik hinsichtlich der strukturellen Analysemethoden weiter auszubauen. So erfolgt die Adaption einer Methode zur Bewertung der Koronararterien-Zugänglichkeit von TAVP durch die Analyse der Zellgröße der TAVP-Stents. Weiter wird eine Methode adaptiert, die die Messung der Röntgensichtbarkeit von TAVP *in vitro* ermöglicht.

Im Bereich der Betriebsfestigkeitsuntersuchung von TAVP wird eine Methode entwickelt, die lokale Erwärmung des TAVP-Stents während zyklischer Belastung messtechnisch zu erfassen, um eventuelle negative Effekte, die durch die beschleunigte Prüfung der TAVP entstehen, charakterisieren zu können.

Den Abschluss der vorliegenden Arbeit bildet die Entwicklung einer Technologie zur Reduktion der PVR von TAVP mit Hilfe von Hybridhydrogelen. Hier wird ein Hybridhydrogel, bestehend

aus einer ionischen Flüssigkeit sowie einem thermosensitiven Hydrogel, synthetisiert und hinsichtlich der mechanischen Stabilität, des Quellvermögens sowie der Biokompatibilität untersucht. Anschließend wird das Hybridhydrogel als Skirt am einflussseitigen Ende eines TAVP-Prototyps angebracht. Dieser Prototyp wird in einem ersten Funktionstest in den entwickelten technischen Kalzifizierungsmodellen hydrodynamisch charakterisiert.

Die Beiträge dieser Arbeit sollen dem wachsenden Anspruch an die Sicherheit und Effektivität von Medizinprodukten im Allgemeinen sowie TAVP im Speziellen gerecht werden und die beschriebenen Limitationen bestehender Prüfmethoden überwinden. Auf diese Weise sollen neue *in vitro* Standards zur entwicklungsbegleitenden Beurteilung von TAVP erarbeitet und zukünftige Implantat-Generationen verbessert werden.

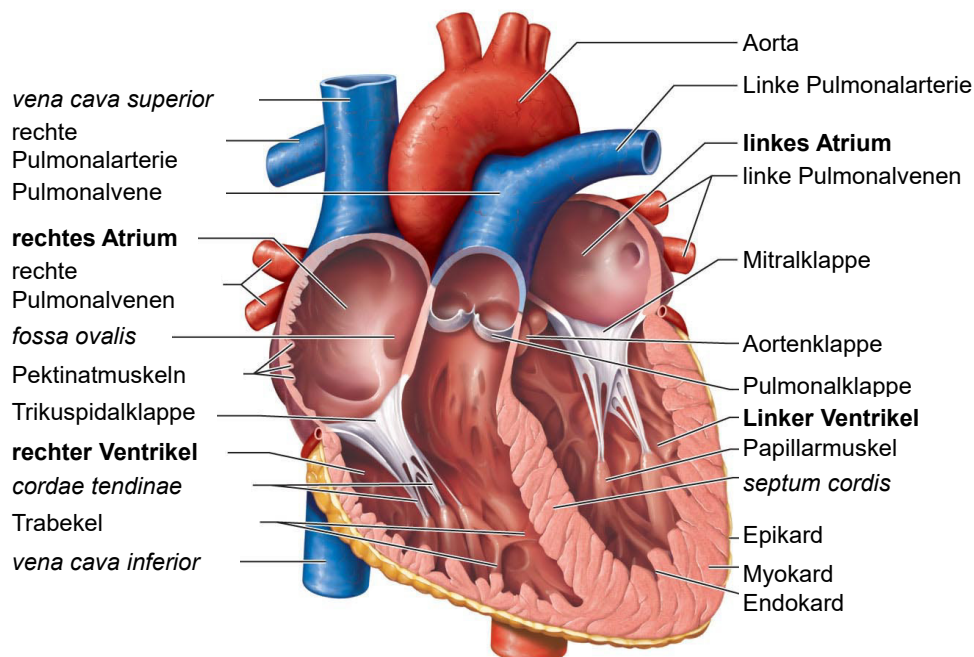
## 2 Medizinische und biomechanische Grundlagen für die Entwicklung und Applikation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen

Die Entwicklung neuartiger TAVP erfordert grundlegende Kenntnisse der Anatomie des linken Ventrikels sowie der Biomechanik bzw. Hydromechanik des ganzen Herzens. Weiterhin sind pathophysiologische Veränderungen der Aortenklappe, hervorgerufen durch eine Aortenklappenstenose, von hoher Bedeutung, um Entwicklungsanforderungen für neue TAVP ableiten und definieren zu können. Diese begründen sich vor allem in der Notwendigkeit, die neuartigen TAVP direkt in den pathologisch veränderten aortalen Annulus zu implantieren. Im Folgenden werden diese Aspekte ebenso erörtert wie mögliche Therapieoptionen und gesundheitsökonomische Betrachtungen der TAVI.

### 2.1 Anatomie und biomechanische Aspekte der Aortenklappe

#### 2.1.1 Anatomie des linken Ventrikels und der Aortenklappe

Für das Herz-Kreislauf-System ist das Herz die wichtigste Funktionseinheit und versorgt in Kombination mit der Aorta sowie den angeschlossenen Blutgefäßen alle Organe und Gewebe mit sauerstoffbeladenem Blut und Nährstoffen. Dabei wird das Herz als Hohlmuskel betrachtet und durch die Herzscheidewand (*septum cordis*) in eine linke sowie eine rechte Herzhälfte separiert, vgl. Abb. 1. Sowohl linke, als auch rechte Hälfte wird in ein Atrium (*atrium cordis sinistrum* bzw. *dextrum*) und einen Ventrikel (*ventriculus cordis sinister* bzw. *dexter*) unterteilt.

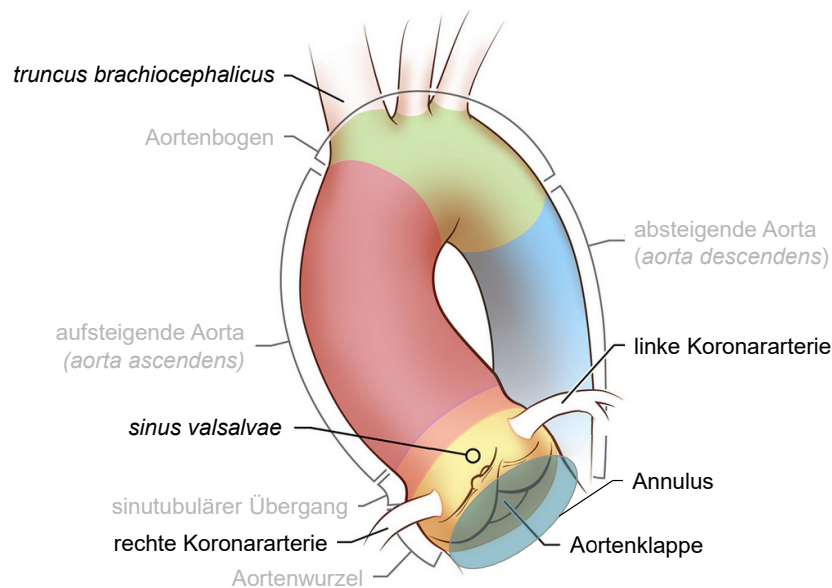


**Abb. 1:** Schematischer Querschnitt der Anatomie des menschlichen Herzens zur Veranschaulichung der wichtigsten Bestandteile, nach [13].

Der gerichtete Blutfluss innerhalb des Herzens und von dort in die Peripherie sowie die Lunge wird durch insgesamt vier Herzklappen gewährleistet, die jeweils zwischen Atrium und Ventrikel sowie dem Ventrikel und dem jeweiligen Ausstromgefäß, d.h. der Aorta (*aorta ascendens*, rechte Herzseite) bzw. der Pulmonalvene (*vena pulmonaris*, rechte Herzseite) innerhalb der Ventilebene lokalisiert sind [15].

Die Ventilfunktion zwischen Atrium und Ventrikel wird durch Segelklappen, im Speziellen durch die Mitralklappe in der rechten Herzseite (*valva mitralis/valva atrioventricularis sinistra*) sowie die Trikuspidalklappe in der linken Herzseite (*valva tricuspidalis/valva atrioventricularis dextra*) gewährleistet. Zwischen den Ventrikeln und dem jeweiligen Ausstromgefäß bilden Taschenklappen entsprechende Ventile zur Richtung des Blutflusses. Auf der linken Herzseite trennt die Aortenklappe (*valva aortae*), auf der rechten Seite die Pulmonalklappe (*valva trunci pulmonalis*) Ventrikel und Ausstromgefäß.

Die Aortenwurzel ist Teil des linksventrikulären Ausflusstrakts, der aufsteigenden Aorta (*aorta ascendens*) vorgelagert und stützt die drei Taschen der Aortenklappe. Das *kraniale* Ende mündet im sinutubulären Übergang, während das *kaudale* Ende den aortalen Annulus bildet, vgl. Abb. 2.

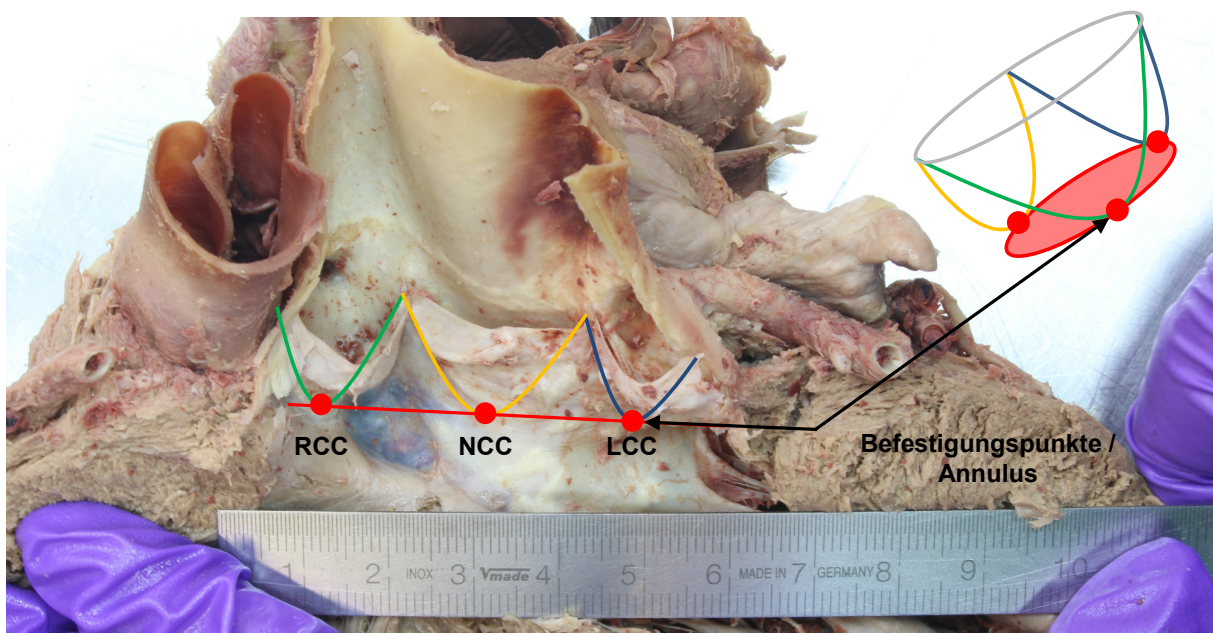


**Abb. 2:** Schematische Darstellung des linksventrikulären Ausflusstrakts mit Aortenwurzel, aufsteigender Aorta, Aortenbogen und einem Teil der absteigenden Aorta, nach [14].

Die Anatomie der Aortenwurzel ist komplex und durch verschiedene Verengungen und Erweiterungen gekennzeichnet. Ausgehend vom aortalen Annulus, der als Sitz der Aortenklappe angesehen werden kann, weitet sich die Aortenwurzel im Bereich der *sinus valsalvae* um etwa 40-50% des Durchmessers des aortalen Annulus [15,16]. Die Höhe der *sinus valsalvae* entspricht etwa der Höhe der Klappentaschen. Das *kraniale* Ende der *sinus* mündet im sinotubulären Übergang, der wiederum in die aufsteigende Aorta (*aorta ascendens*) übergeht. Der Durchmesser des sinotubulären Übergangs ist kleiner als der der *sinus valsalvae* und dennoch 25-30% größer als der des

aortalen Annulus [15,16]. Das Lumen der *aorta ascendens* vergrößert sich in distaler Richtung, bis dieser Teil in die absinkende Aorta (*aorta descendens*) übergeht [17].

Die Aortenklappe erstreckt sich über die gesamte Aortenwurzel und besteht aus drei Taschen, wobei an zwei Taschen die Abgänge der jeweiligen Koronararterien lokalisiert sind (*valvula semilunaris dextra*, engl. left coronary cusp, LCC, *valvula semilunaris sinistra*, engl. right coronary cusp, RCC, *valvula semilunaris posterior*, engl. non coronary cusp, NCC), vgl. Abb. 3. Die basalen Befestigungspunkte der drei Taschen bilden den aortalen Annulus, direkt am Übergang vom Ventrikel in die Aortenwurzel. Die drei halbkreisförmigen Taschen formen zusammen einen kronenförmigen Ring [18–20]. Die Spitzen dieser Krone, an denen die Klappentaschen zusammenlaufen, werden als Kommissuren bezeichnet.



**Abb. 3:** Herzsektion mit Schnittführung parallel zum *septum interventriculare* zur Veranschaulichung der drei Taschen der Aortenklappe (RCC, NCC, LCC) mit den basalen Befestigungspunkten, die den aortalen Annulus bilden, eigene Abbildung in Kooperation mit dem Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock, Schema der Kommissurlinie nach [21].

Die beiden koronaren Taschen sind von derselben Größe, die nicht-koronare Tasche ist geringfügig größer [22]. Die Taschen heften sich in einer kronenförmigen Linie an der Aortenwand bzw. an den Annulus der Aorta, vgl. Abb. 3. Der Bereich der Aortenwand unterhalb des Annulus und zwischen den Taschen ist weiterhin bekannt als „interleaflet triangles“. Der Annulus selbst dient als eine untere Berandung der *sinus valsalvae*, welche als Ausbuchtungen in die Aortenwand beschrieben werden können und jeweils hinter bzw. über den Taschen liegen. Die obere Begrenzung des Sinus wird durch den sino-tubulären Übergang gebildet (engl. sino-tubular junction), der zugleich den Beginn der Aorta kennzeichnet [22].

Grundsätzlich unterliegen die Klappentaschen einer komplexen, zyklischen Belastung aus Zug-, Scher- und Biegebeanspruchung von über 30 Millionen Zyklen pro Jahr mit anhaltend hohen mechanischen Anforderungen [23].

### 2.1.2 Hämodynamik des Herzens

Der menschliche Blutkreislauf wird in den Lungenkreislauf sowie den Körperkreislauf unterteilt. Mechanisch betrachtet können beide Kreisläufe mit der zugehörigen Herzhälfte als eine Reihenschaltung einer Saug- und Druckpumpe dargestellt werden. Die beiden Herzhälften sind gekoppelt und werden durch verschiedene elektrische Erregungsprozesse so geschaltet, dass linke sowie rechte Herzhälfte synchron arbeiten [24].

Die rechte Herzhälfte fördert das Blut zur Anreicherung mit Sauerstoff ( $\text{CO}_2\text{-O}_2\text{-Gasaustausch}$ ) mit einem mittleren Druck von etwa 20 mmHg durch die Lunge (mittlerer pulmonaler arterieller Druck) während die linke Herzhälfte sauerstoffreiches Blut bei einem mittleren aortalen Druck von etwa 100 mmHg in die Aorta fördert, um alle Organe zu versorgen [24]. Der Lungenkreislauf wird daher auch als Niederdruck-, der Körperkreislauf als Hochdrucksystem bezeichnet, vgl. Abb. 4.

Die eigentliche Pumpleistung wird dabei von den beiden Ventrikeln erbracht, das linke sowie das rechte Atrium dienen hingegen der Füllung der entsprechenden Herzhälfte. Die Füllung der Ventrikel wird durch eine Sogwirkung erreicht, die durch die hintereinander folgende basale und apikale Verschiebung der Klappenebene entsteht (Ventilebenen-Mechanismus) [2]. Das durch den Ventrikel geförderte Blutvolumen wird als Schlagvolumen (SV) bezeichnet. Durch Multiplikation des SV mit der Herzfrequenz (HF) kann das Herzzeit- bzw. Herzminutenvolumen (HMV; engl. cardiac output, CO) nach Gleichung (1) berechnet werden.

$$HMV = HF \cdot SV \quad (1)$$

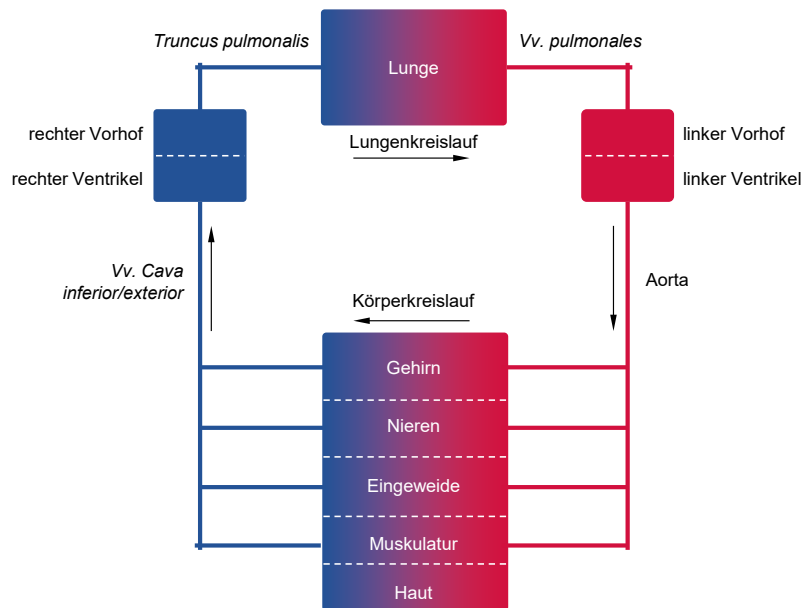
Prinzipiell kann das Herz als eine Funktionseinheit angesehen werden, das ein gemeinsames Erregungsbildungssystem sowie ein gemeinsames Überleitungssystem beinhaltet. Dieses Überleitungssystem nimmt die elektrische Erregung aus den Atrien auf und leitet sie gleichzeitig in beide Ventrikel. Auf diese Weise können beide Herzhälften zeitgleich kontrahieren.

Abb. 5 veranschaulicht die verschiedenen Phasen der Herzaktion beispielhaft für die linke Herzhälfte. Die Kontraktion der Kammermuskulatur beginnt mit leichter zeitlicher Verzögerung zur elektrischen Kammererregung und leitet somit die Ventrikel-Systole ein. Der Druck im Inneren des linken Ventrikels steigt, die Mitralklappe schließt, die Systole beginnt.

Der Schluss der Mitralklappe markiert den Anfangspunkt der isovolumetrischen Anspannungsphase des Herzens, in der alle vier Herzklappen verschlossen sind und somit den ersten Teil der Systole. Durch die steigende Kontraktion erhöht sich der Druck innerhalb des linken Ventrikels. Übersteigt dieser den Druck in der Aorta, öffnet die Aortenklappe und die Austreibungsphase beginnt. Während der Austreibungsphase wird etwa 50% des enddiastolischen Ventrikelvolumens in die Aorta gefördert, die zweite Hälfte verbleibt als Restvolumen im linken



Ventrikel. Mit sinkender Kontraktion sinkt auch der Druck innerhalb des linken Ventrikels. Die Aortenklappe schließt, sobald der Ventrikeldruck unter den Druck in der Aorta sinkt.

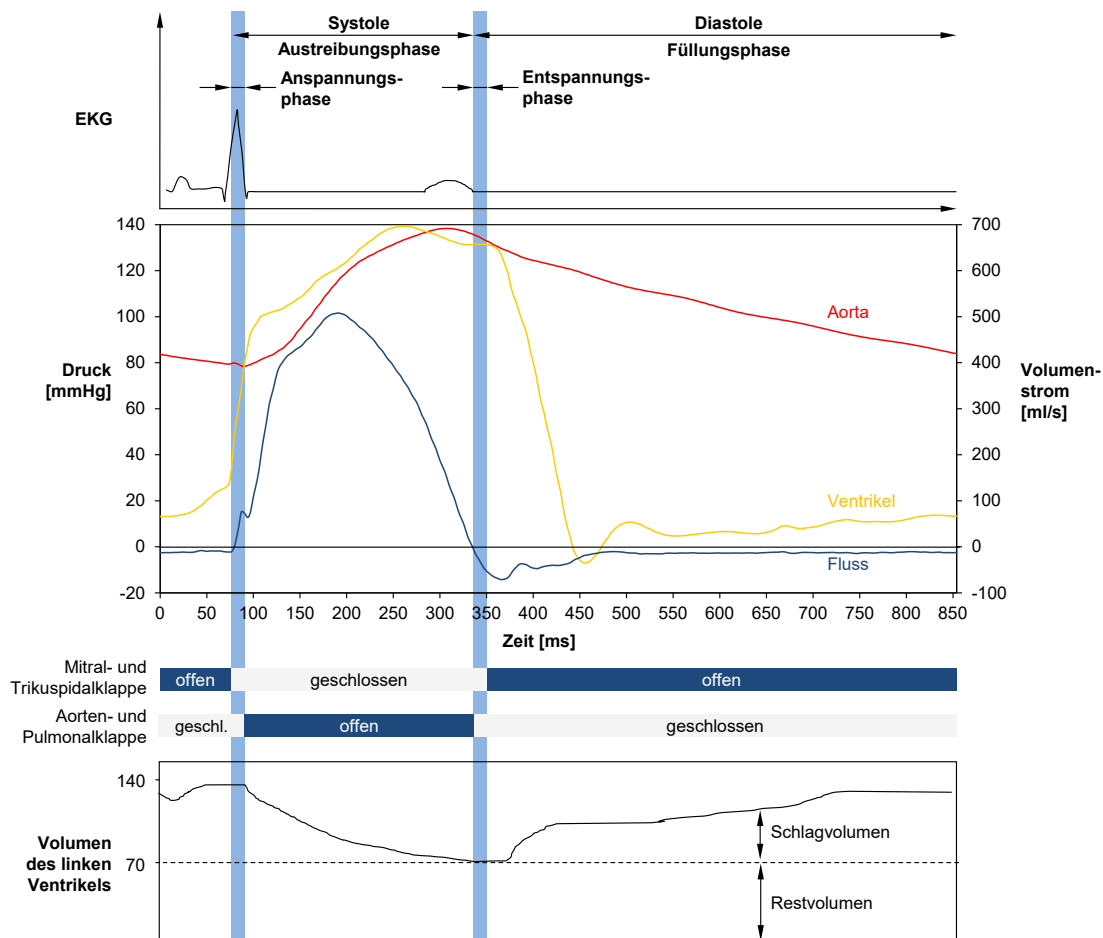


**Abb. 4:** Schematische Darstellung des Herz-Kreislauf-Systems. Im Lungenkreislauf (Stromgebiet zwischen rechtem Ventrikel und linkem Atrium) wird sauerstoffarmes Blut (blau) mit Sauerstoff angereichert. Im Körperkreislauf (Stromgebiet zwischen linkem Ventrikel und rechtem Atrium) strömt sauerstoffreiches Blut (rot) vom linken Herz über die Arterien und Ateriolen in die parallel durchströmten Organgebiete und gelangt von dort über Venolen und Venen zurück ins rechte Herz, nach [25].

Der Klappenschluss der Aortenklappe markiert den Beginn der Diastole. Im ersten Teil der Diastole, der Entspannungsphase, sinkt der Druck im Ventrikel schnell bis unter den Druck im linken Atrium ab, wodurch die Mitralklappe öffnen kann. Die Füllungsphase beginnt. Zum Ende der Füllungsphase bewirkt die Vorhofsystole einen leichten Druckanstieg im linken Atrium wodurch die Füllung des Ventrikels unterstützt wird.

Physiologische Normalbedingungen eines Erwachsenen ohne körperliche Anstrengung sind in Tab. 1 zusammengefasst. Der in der Systole auftretende Druckanstieg im Herzen verursacht einen entsprechenden Druckanstieg in der Aorta, die infolgedessen gedehnt wird. Diese Ausdehnung ist im ersten Drittel der Systole maximal, da hier die höchsten Drücke auftreten [26]. Die Querschnittserweiterung an der Wurzelbasis beträgt etwa 39%, an den Kommissuren etwa 63%, sodass sich die Form der Aortenwurzel in diesem Zeitraum tendenziell einer Kegelform annähert [27].

Durch die Ausdehnung des Gefäßes kann ein Teil der Auswurfraction, d.h. des vom Ventrikel geförderten Blutvolumens, in der Aorta gespeichert werden. Während des diastolischen Druckabfalls verringert sich der Querschnitt der Aorta wieder und das gespeicherte Volumen wird in die Peripherie freigegeben bzw. gefördert. Auf diese Weise wird die Pulsatilität der Herzaktion gedämpft und die Peripherie sowie die angeschlossenen Organe mit einem kontinuierlichen Blutfluss versorgt. Diese Umwandlung eines pulsatilen in einen kontinuierlichen Fluss wird als Windkesseneffekt bezeichnet [28].



**Abb. 5:** Phasen der Herzaktion mit Echokardiografie (EKG)-Signal, Druck- und Volumenstromkennlinien sowie Öffnungs- und Schließphasen der verschiedenen Herzklappen, modifiziert nach [24].

Durch die Ausdehnung des Gefäßes kann ein Teil der Auswurfraction, d.h. des vom Ventrikel geförderten Blutvolumens, in der Aorta gespeichert werden. Während des diastolischen Druckabfalls verringert sich der Querschnitt der Aorta wieder und das gespeicherte Volumen wird in die Peripherie freigegeben bzw. gefördert. Auf diese Weise wird die Pulsatilität der Herzaktion gedämpft und die Peripherie sowie die angeschlossenen Organe mit einem kontinuierlichen Blutfluss versorgt. Diese Umwandlung eines pulsatilen in einen kontinuierlichen Fluss wird als Windkesseneffekt bezeichnet [28].

Die Elastizität (Compliance) der Aorta bestimmt maßgeblich die Strömungsgeschwindigkeit im Gefäßsystem [29]. Durch pathophysiologische Veränderungen der Gefäßwand, z.B. durch Kalkeinlagerungen, kann die Compliance sehr stark abnehmen und das Gefäß deutlich versteifen, was zu einem systolischen Druckanstieg führt. Die Aorta ist nicht mehr in der Lage diese hohen Druckspitzen entsprechend abzubauen, was zu einer diastolischen Unterversorgung mit Blut in der Peripherie führt. Diese Unterversorgung kann in schweren Fällen einen Myokardinfarkt hervorrufen [30–32].



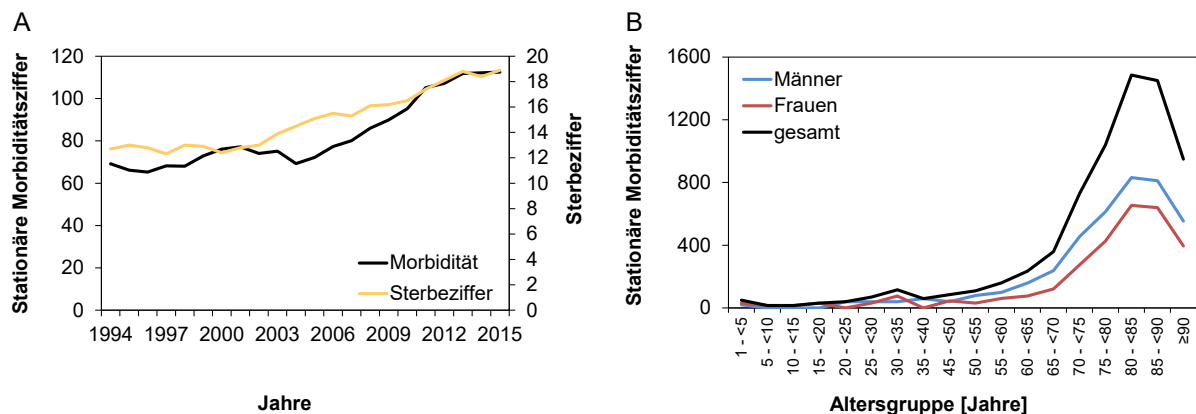
**Tab. 1:** Physiologische hämodynamische Normalbedingungen eines Erwachsenen [33].

| Parameter                                 | Wert           |
|---|----------------|
| HF  | 70 Schläge/min |
| SV  | 70 ml          |
| Restvolumen                               | 70 ml          |
| mittlerer systolischer arterieller Druck  | 120 mmHg       |
| mittlerer diastolischer arterieller Druck | 80 mmHg        |
| mittlerer pulmonalarterieller Druck       | 5 – 10 mmHg    |

Während des Herzzyklus, insbesondere während des diastolischen Rückstroms, verbleibt ein geringer Teil des Blutvolumens im Bereich der *sinus valsalvae*. Dieses Blut fließt in die beiden Koronararterien, deren Abgänge im oberen Teil der *sinus valsalvae* liegen, und versorgt so das Myokard [34].

## 2.2 Aortenklappenvitien – Pathophysiologische Veränderungen der Aortenklappe

Herzklappenvitien stellen in der alternden Bevölkerung ein zunehmendes Problem dar. Seit Beginn der statistischen Aufzeichnungen kann eine Zunahme der Neuerkrankungen sowie der Erkrankungen mit Todesfolge verzeichnet werden, vgl. Abb. 6 [3]. Zuletzt wurden 2016 etwa 91.000 Neuerkrankungen registriert, Patienten mit einem Alter  $\geq 65$  Jahre tragen dabei ein deutlich erhöhtes Risiko [3].



**Abb. 6:** Morbiditätsziffer und Sterbeziffer (Anzahl Erkrankte bzw. Gestorbene pro 100.000 Einwohner) von Herzklappenerkrankungen im historischen Verlauf seit 1994 (A) sowie nach Alter und Geschlecht (B) in Deutschland, nach [3].

An der Aortenklappe treten vor allem Aortenklappeninsuffizienzen oder Aortenklappenstenosen auf und beeinträchtigen die Funktion der Klappe und damit des gesamten Herzens. Diese Herzklappenvitien können dabei entweder kongenital oder erworben sein. Darüber hinaus sind auch Kombinationen dieser Vitien möglich [2]. Nachfolgend werden die beiden Krankheitsbilder beschrieben, der Fokus liegt dabei auf Ausführungen zur Aortenklappenstenose.

### **2.2.1 Aortenklappeninsuffizienz – Funktionsstörung der Klappentaschen**

Die Aortenklappeninsuffizienz ist durch pathologische Veränderungen der gesamten Herzklappe und einen damit einhergehenden unvollständigen Klappenschluss während der Diastole charakterisiert. Dieses Klappenvitium kann entweder isoliert oder in Kombination mit einer Aortenklappenstenose auftreten. Die Aortenklappeninsuffizienz macht etwa 10% aller Herzklappenerkrankungen aus [27].

Der unvollständige Klappenschluss wird oftmals durch eine Durchmesserergrößerung der Aortenwurzel hervorgerufen und führt zu einem retrograden Blutstrom aus der Aorta in den linken Ventrikel, was dort zu einer zusätzlichen Volumenbelastung führt (Pendelblut) [35]. Je nach Schweregrad der Insuffizienz kann der linke Ventrikel durch eine exzentrische Hypertrophie des Myokards diese zusätzliche Belastung zumindest teilweise kompensieren. Wird der Krankheitsverlauf chronisch, führt die stete Überbelastung des Myokards zu einer muskulären Dysfunktion und somit zur Linksherzinsuffizienz [2].

Symptomatisch bei Aortenklappeninsuffizienz sind vor allem eine geringe Leistungsfähigkeit sowie Atemnot (Dyspnoe) während körperlicher Belastung. Eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz kann zu einer kardialen Dekompensation führen, bei der Ödeme und Dyspnoe bereits im körperlichen Ruhezustand auftreten [2,27,36].

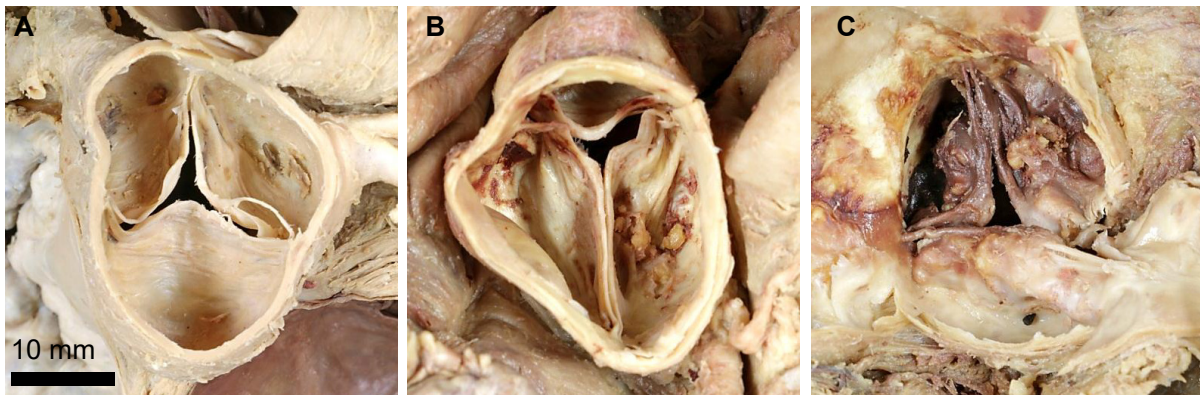
Ursächlich für die Entstehung einer Aortenklappeninsuffizienz sind degenerative (50%) post-rheumatische (10%) Veränderungen des Klappenapparates, Endokarditiserkrankungen sowie kongenitale Fehlbildungen des Klappenapparates, wie z.B. eine bikuspidale Aortenklappe [37]. Die Therapie der Aortenklappeninsuffizienz erfolgt konventionell, medikamentös oder in schwerwiegenden Fällen durch einen chirurgischen Eingriff und die Rekonstruktion des aortalen Annulus [2,38].

### **2.2.2 Aortenklappenstenose – Funktionsstörung durch Verengung des Lumens und steigenden Druckverlust**

Die Aortenklappenstenose ist mit 45% aller Herzklappenerkrankungen, neben der Mitralklappeninsuffizienz, die häufigste Herzklappenerkrankung im Erwachsenenalter, 3% aller Patienten älter als 65 Jahre sind betroffen [2,3]. Ähnlich wie bei Koronararterien beschreibt der Zustand der Stenose eine Verengung des durchströmten Lumens. Im Fall einer Aortenklappenstenose ist das Lumen auf Höhe der Aortenklappe derartig verengt, dass der Druckgradient über die Herzklappe bzw. der systolische Druck des linken Ventrikels stark erhöht wird, vgl. Abb. 7 [2].

Auch hier führt die erhöhte Druckbelastung je nach Schweregrad der Stenose zu einem Herzmuskelaufbau (konzentrische Hypertrophie). Bei einer anhaltenden bzw. fortschreitenden Stenose der Aortenklappen führt die konzentrische Myokardhypertrophie jedoch sukzessive zur Stei-

gerung des Sauerstoffbedarfs des Myokards sowie zur diastolischen und systolischen Dysfunktion [2]. Darüber hinaus können Störungen in der Durchblutung des Myokards und diastolische Relaxationsstörungen auftreten, welche mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung stehen [5].



**Abb. 7:** Aortenklappen von Formalin-fixierten Spenderherzen: A) keine, B) mäßige und C) starke Kalzifizierung, eigene Bilder in Kooperation mit dem Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock.

Etwa 80% aller Aortenklappenstenosen werden durch degenerative Veränderungen des Klappenapparates hervorgerufen. Die verminderte Beweglichkeit und Flexibilität der Klappentaschen entsteht vor allem durch Lipidablagerungen, Entzündungsprozesse oder progrediente Kalzifizierung an den Taschen. Ursächlich für diese Veränderungen sind vor allem die klassischen Risikofaktoren wie fettreiche Ernährung, Alkoholkonsum, Rauchen, Stress sowie mangelnde Bewegung [2]. Weitere Ursachen für eine Aortenklappenstenose sind rheumatische Entzündungen (10%), sowie kongenitale Fehlbildungen der Aortenklappe, wie z.B. bikuspidale Klappentaschen (10%) [39–41].

Nach rheumatischen Fieberschüben können beispielsweise postinflammatorische Veränderungen zu einer sekundären Verkalkung der Kommissuren der Klappentaschen führen, was wiederum die Beweglichkeit der Klappentaschen limitiert [2]. Bikuspidale Klappentaschen degenerieren im Allgemeinen schneller und zeigen somit öfter ausgeprägte Stenosen [2].

Patienten mit einer ausgeprägten Aortenklappenstenose leiden in der Regel an Dyspnoe, Synkopen oder Herzrhythmusstörungen und können im schlimmsten Fall einem plötzlichen Herztod erliegen. Eine konventionelle (medikamentöse) Therapie ist im Fall der Aortenklappenstenose nicht indiziert. Vielmehr erfolgt durch einen chirurgischen oder transkatheterbasierten Eingriff der Ersatz der Aortenklappe [27,42]. Weitere Ausführungen dazu erfolgen im folgenden Abschnitt 2.2.3.

### **2.2.3 Klinische Klassifizierung des Schweregrads der Aortenklappenstenose**

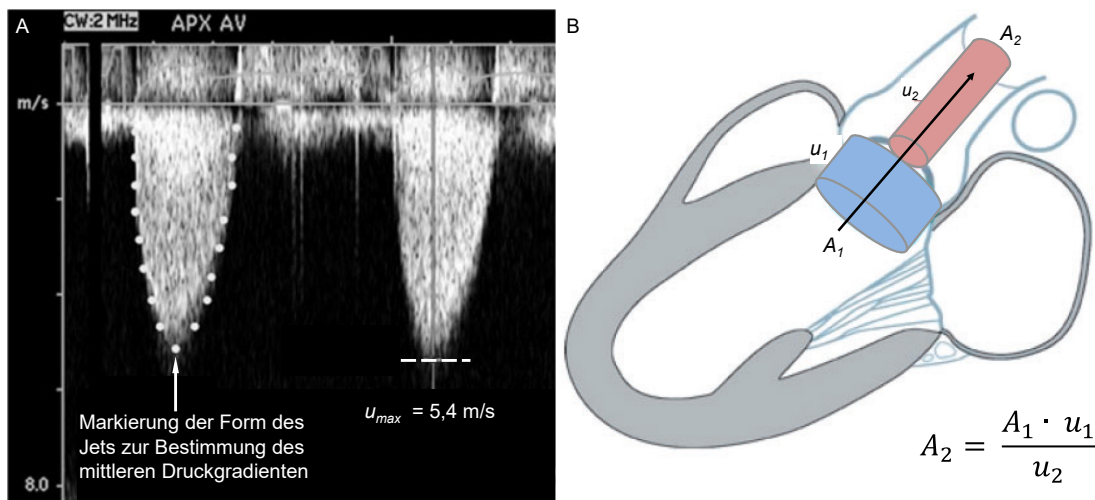
Die europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie (engl. European Society of Cardiology, ESC) sowie für Herz- und Thoraxchirurgie (engl. European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS) haben 2017 eine neue Leitlinie zur Behandlung von Herzklappenkrankheiten sowie zur Beurteilung der Aortenklappenstenose mittels Echokardiografie veröffentlicht [43,44].

Innerhalb dieser kann die Aortenklappenstenose durch hämodynamische Parameter in die drei verschiedenen Schweregrade leicht, moderat und stark (engl. mild, moderate, severe) unterteilt werden. Die charakteristischen hämodynamischen Parameter-Bereiche sind in Tab. 2 dargestellt. Die genaue Vermessung der anatomischen Gegebenheiten der Aortenwurzel spielt eine zentrale Rolle.

**Tab. 2:** Einteilung des Schweregrads einer Aortenklappenstenose nach den Leitlinien der europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie anhand von hämodynamischen Kennwerten, die mittels Echokardiografie bestimmt werden, nach [43,44].

| hämodynamischer Parameter                | Schweregrad der Aortenklappenstenose |                             |                         |
|--|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|  | leicht<br>(engl. mild)               | moderat<br>(engl. moderate) | stark<br>(engl. severe) |
| max. Strömungsgeschwindigkeit [m/s]      | 2,6 - 2,9                            | 3,0 - 4,0                   | ≥4,0                    |
| Mittlerer Druckgradient [mmHg]           | >20                                  | 20 - 40                     | ≥40                     |
| Klappenöffnungsfläche [cm <sup>2</sup> ] | >1,5                                 | 1,0 - 1,5                   | <1,0                    |

Die antegrade systolische maximale Strömungsgeschwindigkeit durch die verengte Herzklappe wird dabei mittels Continuous-Wave Doppler Ultraschall gemessen und ist definiert als das maximale Geschwindigkeitssignal aus allen möglichen Projektionsebenen [44–47]. Die Messung erfolgt direkt am Echokardiogramm, vgl. Abb. 8A.



**Abb. 8:** Continuous-Wave-Doppler Echokardiogramm eines Strömungsjets durch eine stark stenosierte Aortenklappe zur Bestimmung der maximalen Strömungsgeschwindigkeit  $u_{max}$  und Markierung des Kurvenverlaufs zur Berechnung des mittleren Druckgradienten (A), und schematische Darstellung der Kontinuitätsgleichung zur Berechnung der effektiven Klappenöffnungsfläche (B) [44].

Darüber hinaus wird die Kurvenform markiert, um die Berechnungsparameter Geschwindigkeits-Zeit-Integral (engl. velocity-time integral, VTI) sowie den mittleren Druckgradienten (engl. mean gradient) zu bestimmen. Diese Werte sind essentiell, um die effektive Klappenöffnungsfläche mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung berechnen zu können.

Ausgangspunkt für die Berechnung des mittleren Druckgradienten ist die Bernoulli Gleichung (2), wonach sich der Druck im Ventrikel aus dem statischen Druck  $p_1$ , dem dynamischen Druckanteil

$\rho/2 u_1^2$  sowie dem hydrostatischen Druck  $\rho g z_1$  zusammensetzt. Unter Berücksichtigung der Druckverluste  $\Delta p_V$  kann dieser Druck im Ventrikel dem Druck in der Aorta gleichgesetzt werden.

$$p_1 + \frac{\rho}{2} u_1^2 + \rho g z_1 = p_2 + \frac{\rho}{2} u_2^2 + \rho g z_2 + \Delta p_V \quad (2)$$

Der mittlere Druckgradient über die Herzklappe kann durch Umstellen von Gleichung (2) nach Gleichung (3) berechnet werden. Der hydrostatische Druckanteil kann aufgrund des geringen Höhenunterschieds vernachlässigt werden, insbesondere wenn der Patient liegt.

$$\Delta P = \frac{\rho}{2} u_1^2 - \frac{\rho}{2} u_2^2 + \Delta p_V \quad (3)$$

Der Druckverlust  $\Delta p_V$  setzt sich nach Gleichung (4) aus dem dynamischen Druck im Ventrikel und einem dimensionslosen Formfaktor  $\xi$  zusammen, welcher auch als Druckverlustbeiwert bezeichnet wird.

$$\Delta p_V = \frac{\rho}{2} u_1^2 \xi \quad (4)$$

Zur Vereinfachung im klinischen Alltag wird dieser Druckverlust vernachlässigt, sodass der Druckgradient über die Herzklappe nach Baumgartner *et al.* mittels Doppler-Echokardiografie nahezu direkt über die Strömungsgeschwindigkeit  $u$  berechnet werden kann [44].

Die effektive Klappenöffnungsfläche wird nach den aktuellen ESC/EACTS-Leitlinien im klinischen Alltag mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung (5) berechnet. Diese besagt, dass der Volumenstrom  $\dot{v}$  einer stationären Strömung mit der Geschwindigkeit  $u$  durch eine Stromröhre mit dem Querschnitt  $A$  konstant ist, vgl. Abb. 8B.

$$A_1 u_1 \rho = A_2 u_2 \rho = \dot{v} = \text{const.} \quad (5)$$

Zur Berechnung der Klappenöffnungsfläche wird die Kontinuitätsgleichung nach dem Querschnitt der geöffneten Aortenklappe  $A_2$  umgestellt, vgl. Abb. 8.

Die Berechnung der Klappenöffnungsfläche benötigt also drei verschiedene Messwerte:

- die Ermittlung der maximalen Strömungsgeschwindigkeit während der Auswurfphase des Herzzyklus mittels Continuous-Wave-Doppler Ultraschallmessung  $u_{\max} = u_2$ ,
- den Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (engl. left ventricular outflow tract, LVOT)  $A_1 = A_{LVOT}$  und
- die Geschwindigkeit am LVOT gemessen mittels gepulster Doppler-Ultraschallmessung  $u_{LVOT} = u_1$ .

Auch *in vitro* kommt der Berechnung der Klappenöffnungsfläche eine besondere Bedeutung zu und gehört zu den wesentlichen hydrodynamischen Kennwerten, für die normative Vorgaben bestehen, die über eine Eignung oder Nichteignung bei der Zulassung entscheiden. Auf die Berechnung der Klappenöffnungsfläche *in vitro* wird im späteren Verlauf der Arbeit detaillierter eingegangen. Neben der Bestimmung der hämodynamischen Kennwerte einer

Aortenklappenstenose muss ebenfalls die Funktion des linken Ventrikels sowie dessen Form und Größe evaluiert werden. Darüber hinaus werden Form, Wandstärke und Grad der Kalzifizierung der Aortenwurzel und der -taschen bestimmt und bewertet.

#### **2.2.4 Mögliche Therapieoptionen**

Die Aortenklappenstenose schränkt die Lebensqualität von Patienten erheblich ein und kann sogar lebensbedrohlich sein. Daher ist im Fall einer schwergradigen Aortenklappenstenose der Aortenklappenersatz indiziert [48–50]. Dieser kann auf zwei Arten erfolgen. Zum einen kann die Aortenklappe durch einen chirurgischen Eingriff, d.h. durch eine klassische Herzklappenoperation mit Sternotomie und Herz-Lungen-Maschine, vgl. Abb. 9, zum anderen durch eine TAVP ersetzt werden. Der Prozess der Entscheidungsfindung ist im folgenden Abschnitt dargestellt. Grundsätzliche Voraussetzung für die Durchführung eines Aortenklappenersatzes ist das Vorhandensein sowohl einer kardiologischen Klinik, als auch einer Klinik für Kardiochirurgie innerhalb des Krankenhauses (Herz-Zentrum) [51].

#### ***Bewertung des Operationsrisikos für den Aortenklappenersatz***

Zur Beurteilung des Operationsrisikos für einen Aortenklappenersatz werden im klinischen Alltag verschiedene Modelle zur Risikostratifizierung herangezogen. Die hieraus berechneten Scores des jeweiligen Patienten bilden die Grundlage für die Auswahl des Therapieverfahrens, d.h. chirurgischer oder Transkatheter-basierter Aortenklappenersatz. In erster Linie wird sowohl der EuroSCORE II (engl. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) als auch der STS-Score (engl. Society of Thoracic Surgeons) bestimmt [52].

Der EuroSCORE II beschreibt die voraussichtliche (allgemeine) post-operative Sterblichkeit eines Patienten innerhalb von 30 Tagen und beruht auf der Bewertung einzelner Risikofaktoren, die mit 22.381 Patientendaten der EuroSCORE Datenbank verglichen werden [53]. Für die Berechnung des STS-Scores werden deutlich detailliertere Patienten- und Operationsdaten herangezogen [54]. So kann zusätzlich zur operativen Mortalität auch eine Prognose z.B. über die Morbidität in Kombination mit der 30 Tages-Mortalität, die Krankenhausaufenthaltsdauer, Wundinfektionen, Niereninsuffizienz oder die Notwendigkeit für eine Revisionsoperation getroffen werden [52,55]. Obwohl beide Risikostratifizierungsmodelle gute Näherungen zur Bewertung des Operationsrisikos eines Patienten liefern, neigt der EuroSCORE II in den meisten Fällen zu einer leichten Überschätzung, der STS-Score meist zu einer leichten Unterschätzung des wahren Operationsrisikos [56].

Darüber hinaus ist die prognostizierte Lebenserwartung des Patienten entscheidend für die Auswahl des Therapieverfahrens, da insbesondere für eine TAVI nur begrenzt Langzeitergebnisse zur Verfügung stehen. Die Betriebsfestigkeit unter *in vivo* Bedingungen ist bislang nur für

einen Zeitraum von fünf bis acht Jahren nachgewiesen [57]. Für chirurgisch implantierbare Herzklappenprothesen liegt die *in vivo* Betriebsfestigkeit teilweise bei über 20 Jahren [58].

### **Auswahl des Therapieverfahrens**

Die Entscheidung über die Art des Therapieverfahrens wird entsprechend der etablierten Leitlinien der Fachgesellschaften von einem so genannten Heart Team getroffen [59]. Das Heart Team ist interdisziplinär aufgestellt und setzt sich aus Fachärzten der Bereiche interventionelle Kardiologie, kardiothorakale Chirurgie, Anästhesie und Bildgebung zusammen.

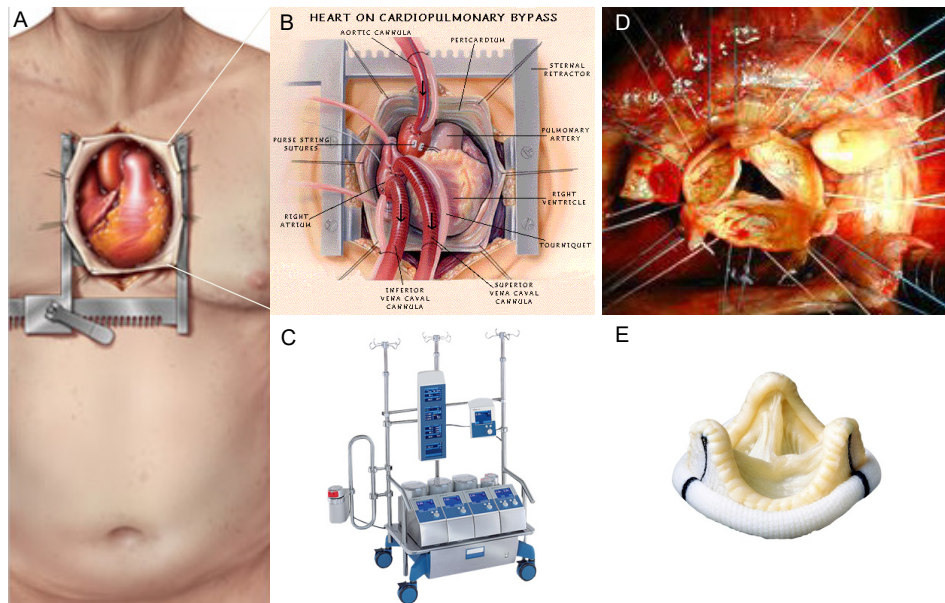
### **Chirurgisch implantierbare Herzklappenprothesen**

Erste chirurgisch implantierbare Herzklappenprothesen wurden bereits in den 1950er Jahren entwickelt. Aktuell wird im klinischen Alltag zwischen mechanischen oder biologischen Herzklappenprothesen differenziert [60–62]. Im Jahr 2015 wurden in 88,2% aller Fälle biologische Herzklappenprothesen ( $n_{\text{biol.}} = 10.375$  von  $n_{\text{Ges.}} = 11.150$ ) eingesetzt, nur in 11,8% der durchgeführten Eingriffe wurde eine mechanische Herzklappenprothese verwendet [3]. Anfang der 2000er Jahre war dieses Verhältnis noch etwa gleich. Der stete Rückgang der Implantationszahlen mechanischer Herzklappenprothesen ist vor allem auf die Komplikationen zurückzuführen, die durch die verschiedenen Materialien hervorgerufen werden.

Mechanische Herzklappenprothesen bestehen vollständig aus artifiziellen Materialien, wie z.B. Edelstahl, pyrolytischem Kohlenstoff oder Polyethylenterephthalat (PET). Biologische Herzklappenprothesen werden hingegen aus humanen Leichenklappen (Homograft/Allograft) oder tierischem Gewebe, wie z.B. bovinem oder porcinem Perikard (Heterograft/Xenograft) hergestellt [63–68]. Der entscheidende Nachteil mechanischer Herzklappenprothesen liegt in der Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulationstherapie, die notwendig ist, da die artifiziellen Materialien eine Thrombenbildung fördern. Diese Thrombenbildung ist zu vermeiden, da im Falle einer Thrombembolie Schlaganfall oder Herzinfarkt folgen können. Die Antikoagulationstherapie wiederum birgt die Gefahr von inneren Blutungen, weiterhin sind mechanische Klappen anfällig für implantatassoziierte Infektionen [69–71]. Darüber hinaus klagen Patienten mit einer mechanischen Herzklappe über eine erhöhte Geräuscentwicklung während des Öffnens und Schließens der Prothese.

Nach der Implantation biologischer Herzklappenprothesen kann auf eine Langzeit-Antikoagulation verzichtet werden. Darüber hinaus zeigen diese Prothesen bereits eine Langzeitstabilität von 10 bis 12 Jahren [72]. Dennoch sind nach diesem Zeitraum Revisionsoperationen notwendig. Die Langzeitstabilität der Prothesen wird insbesondere durch eine erhöhte Neigung zur Kalzifizierung limitiert [20,73,74].





**Abb. 9:** Schematische Darstellung einer Sternotomie (A) für den Anschluss einer Herz-Lungen-Maschine an das Herz des Patienten (B-C) zur Implantation einer chirurgisch implantierbaren Aortenklappenprothese (D-E), nach [75–78].

### ***Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)***

Bei der TAVI kann auf die aufwändige Operation am offenen Herzen verzichtet werden. Präoperativ werden mit Hilfe bildgebender Verfahren, wie der Multislice-Spiral Computertomographie (MSCT), der Gefäßstatus (Kalzifizierung und starke Windungen der Femoralarterie), Geometrie und Grad der Kalzifizierung der Aortenwurzel, die genaue Geometrie des aortalen Annulus sowie der Abstand des aortalen Annulus zu den Koronarostien analysiert [79–84]. Der dreidimensionalen Darstellung des aortalen Annulus kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da diese die Grundlage für die Auswahl von Prothesenart und –größe bildet. Insbesondere die Prothesengröße hat dabei entscheidende Auswirkungen auf den klinischen Erfolg der TAVI [85–89].

Perioperativ wird zunächst die *Arteria femoralis* mittels Seldinger-Technik punktiert und ein Führungsdraht retrograd von dort durch die Aorta, über den Aortenbogen in der Aortenwurzel positioniert. Anschließend wird das Delivery Catheter System (Kathetersystem mit Aortenklappenprothese) über eine Schleuse an der Punktionsstelle eingeführt und ebenfalls retrograd bis in die Aortenwurzel vorgeschoben. Auf bzw. in diesem Kathetersystem ist eine Herzklappenprothese angebracht, die auf der Stenttechnologie basiert.

Nach eingehender Überprüfung der Positionierung der TAVP durch bildgebende Verfahren, wie z.B. Angiografie, Fluoroskopie oder 3D transösophagealer Echokardiografie (3D TEE), kann die TAVP vollständig freigesetzt werden [90]. Je nach Hersteller und Prothesentyp erfolgt diese Freisetzung durch einen selbstexpandierenden Stent oder aber ballonexpandierbar mit Hilfe eines Ballonkatheters. Die TAVP wird im Bereich des aortalen Annulus positioniert und über die native, ggf. kalzifizierte Aortenklappe expandiert. Die Gerüststruktur der Prothese drückt dabei die nativen Aortenklappentaschen an die Aortenwand und übernimmt



sofort deren Funktion. Abschließend werden Katheter, Führungsdraht und weiteres Implantationsbesteck wieder entfernt und die Punktionsstelle mit einem resorbierbaren Kollagenbasierten Verschlusssystem wieder verschlossen [91,92].

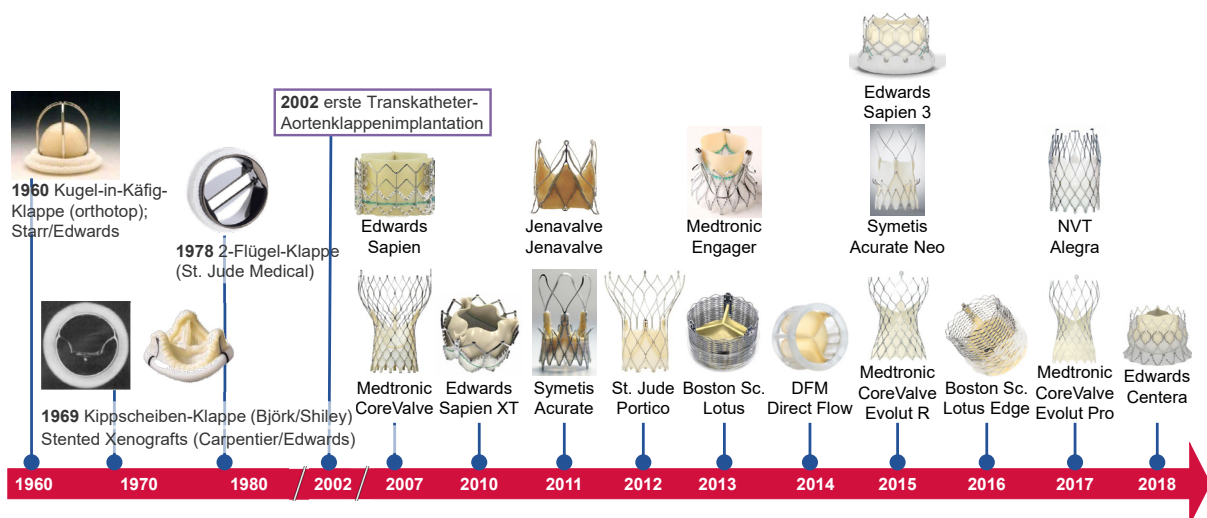
Falls der transfemorale Zugang aufgrund einer stark gewundenen oder sehr stark kalzifizierten Gefäßanatomie nicht möglich ist, kann eine TAVP alternativ auch anterograd transapikal, über die *A. subclavia* oder direkt transaortal implantiert werden [93–95].

### 3 Stand der Technik und Entwicklungstrends bei Transkatheter-Aortenklappenprothesen

#### 3.1 Etablierte Transkatheter-Aortenklappenprothesen

Die Entwicklung der Transkatheter-Therapie auf dem Gebiet des Aortenklappenersatzes begann im Jahr 2002 [96]. Seit dem Jahr 2013 werden in Deutschland jährlich mehr Patienten mit TAVP versorgt, als mit chirurgisch implantierbaren Aortenklappenprothesen [1]. Gleichzeitig sind seit 2011 nur leichte Fallzahleinsparungen für die chirurgischen Eingriffe festzustellen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass durch die Etablierung der TAVI neue Patientenkollektive in die Therapie eingeschlossen werden, die vorher nicht behandelt werden konnten [1]. Dies gilt insbesondere für inoperable und multimorbide Patienten.

Die TAVI kann somit als ein sehr stark wachsender und zukunftsfähiger Markt angesehen werden. Derzeit befinden sich CE-zugelassene TAVP von insgesamt sieben Herstellern im internationalen Wettbewerb, die sich teilweise durch stark unterschiedliche Innovationsansätze, Materialien und Designs auszeichnen, vgl. Abb. 10.



**Abb. 10:** Auszüge der Entwicklung chirurgisch implantierbarer Herzklappenprothesen und Darstellung der Transkatheter-Aortenklappenprothesen mit CE-Zulassung, modifiziert nach [97–99].

Grundsätzlich besteht eine TAVP aus einem Stent, welcher meist ballonexpandierbar oder selbstexpandierend ist, sowie aus dem eigentlichen Klappenkörper, der aus bovinem oder porcinem Perikard hergestellt wird [100,101]. Der Stent ballonexpandierbarer TAVP besteht, ähnlich wie koronare Stents, meist aus medizinischem Edelstahl, wie z.B. 316L-, oder Kobalt-Chrom-Legierungen. Selbstexpandierende TAVP-Stents werden aus, ebenfalls aus der Stenttechnologie bekannten, Nickel-Titan-Legierungen (NiTi) hergestellt. Stent und Klappenkörper werden i.d.R. manuell, d.h. in Handarbeit durch Knoten oder Nähte am Stent befestigt. Diese Technologie ist sehr zeit- sowie kostenaufwändig. Darüber hinaus stellt die Ge-

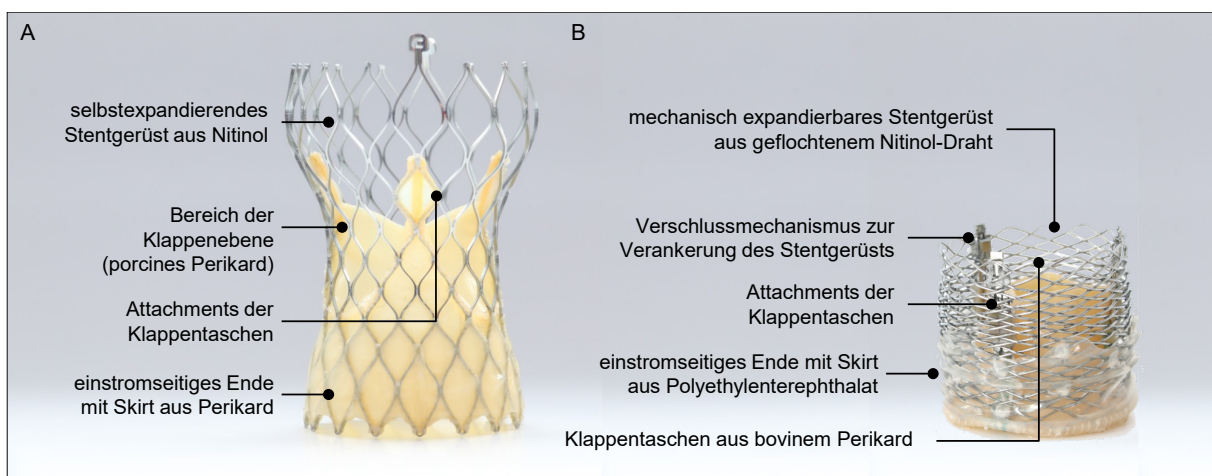
währleistung der Reproduzierbarkeit dieser manuellen Fertigung besondere und neue Anforderungen an die Qualitätskontrolle der Qualitätsmanagement-Abteilungen der Hersteller.

Die Pioniere auf dem Gebiet der TAVI sind die Firmen Edwards Lifescience (Irvine, CA, USA) sowie Medtronic (Minneapolis, MN, USA). Beide Firmen sind nach aktuellem Stand der Technik bereits mit der jeweils dritten bzw. vierten Generation ihrer TAVP Edwards Sapien 3 bzw. CoreValve Evolut PRO im Markt vertreten. Ihre Konzepte hinsichtlich der Prothesen-Freisetzung unterscheiden sich dabei bislang grundsätzlich. Während Edwards Lifescience ballonexpandierbare TAVP herstellt, sind die Prothesen von Medtronic stets selbstexpandierend. Diese verschiedenen Freisetzungsmechanismen stellen besondere Anforderungen an die Konstruktionsprinzipien der TAVP sowie deren Delivery-Catheter-Systemen.

Im Februar 2018 erreichte die vierte Generation der Edwards Lifescience CE-Zulassung [102]. Das besondere hierbei ist, dass die Edwards Centera TAVP die erste selbstexpandierende TAVP dieser Firma ist und vollständig vormontiert, d.h. am Delivery Catheter System befestigt, ausgeliefert wird. Viele andere TAVP-Systeme werden separat geliefert und müssen im Operationssaal direkt vor der Prozedur geladen und montiert werden.

Die Technologie eines selbstexpandierenden Stents haben sich auch weitere Hersteller, wie z.B. Symetis/Boston Scientific (Marlborough, MA, USA), St. Jude Medical (Saint Paul, MI, USA), JenaValve (JenaValve Technology, München, Deutschland) sowie NVT (New Valve Technology, Muri, Schweiz) zu Nutze gemacht.

Boston Scientific (Marlborough, MA, USA) hat neben dem selbstexpandierenden Konzept der Symetis TAVP einen weiteren mechanisch-expandierbaren Stent bei der Lotus Valve Prothese etabliert. Hier besteht der Stent aus einem geflochtenen Nitinol-Draht, das sich während der Implantation stark verkürzt und durch drei mechanische Verschlüsse in sich selbst verankert wird, vgl. Abb. 11.



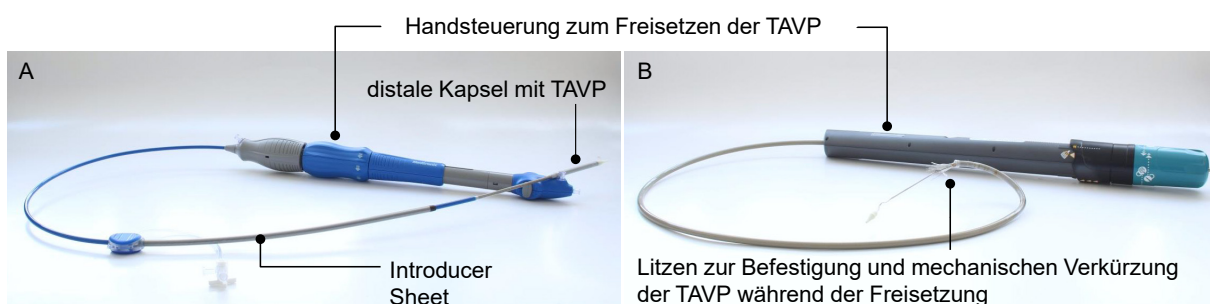
**Abb. 11:** Selbstexpandierende Evolut PRO Bioprothese (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) (A) vs. mechanisch-expandierbare Lotus Valve (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) (B); beide Prothesen werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zur Entwicklung und Adaption von Prüfmethode für TAVP genutzt.

Viele TAVP der neueren Generation verfügen über besondere Abdichtmanschetten (engl. Skirts) am einflussseitigen Ende der TAVP auf der abluminalen Seite, wie z.B. die Edwards Lifescience Sapien 3 Prothese, die Medtronic Evolut PRO Prothese sowie die Boston Scientific Lotus Valve und Lotus Edge Prothese. Diese Skirts bestehen aus Polymeren, wie z.B. PET oder Perikard und dienen der Abdichtung zwischen TAVP und aortaler Gefäßwand zur Vermeidung der PVR.

Die Delivery Catheter Systeme der verschiedenen TAVP bestehen aus einer Handsteuerung, mit der die TAVP meist durch Rotation des Griffs aus dem Katheter freigesetzt wird sowie dem eigentlichen Katheter, der an seinem distalen Ende die TAVP in einer Kapsel birgt, vgl. Abb. 12. Der Durchmesser der Katheter variiert je nach Hersteller und TAVP-Typ zwischen 14 F (ca. 4,6 mm) und 18 F (ca. 6 mm) [103].

### 3.2 Innovative Konzepte von Transkatheter-Aortenklappenprothesen

Die Entwicklung neuer TAVP tendiert zu immer kleineren Katheter-Durchmessern, um eine Implantation über den Arm, d.h. über die *arteria radialis*, zu realisieren und somit vaskuläre Komplikationen zu minimieren [104]. Dabei muss in zukünftigen Entwicklungen beachtet werden, dass das Crimpen von TAVP zu immer kleineren Durchmessern zu einer Vorschädigung des verwendeten Perikards führen kann. So zeigten Kiefer *et al.* sowie Alavi *et al.*, dass es bereits nach 20 Minuten crimpen auf einen Durchmesser von 14 F zu einem Zerschneiden der Kollagen- und Elastinfasern im Perikard kommt [105,106]. Auch wenn in beiden Studien kein Effekt beispielsweise auf die Kalzifizierung des Perikards festgestellt wurde, so kann doch vermutet werden, dass eine derartige Schädigung der inneren Struktur des Klappenmaterials massive Auswirkungen auf die Betriebsfestigkeit von TAVP haben wird.



**Abb. 12:** Enveo R Delivery Catheter System (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) (A) sowie Lotus Valve Delivery Catheter (B).

Die größten Innovationssprünge für TAVP sind zukünftig im Bereich der Vermeidung der PVR, der Gewährleistung einer ausreichenden Betriebsfestigkeit von TAVP, der Entwicklung neuer artifizierter Klappenmaterialien sowie der Vermeidung der Kalzifizierung der TAVP zu erwarten [107–110]. Dem Stand der Technik zur Folge ist bislang die Triskele Heart Valve des University College London (UCL, London, Großbritannien) ein vielversprechender Ansatz. Die

TAVP besteht aus einem NiTi-Drahtgerüst und einem polymeren Klappenkörper aus polyedrisch oligomerem Silsesquioxan Poly(carbonat-urea)urethan (POSS-PCU), das im Tauchverfahren auf das NiTi-Gerüst abgeschieden wird. In verschiedenen Arbeiten der UCL konnte unter anderem die Antithrombogenität, eine niedrige Kalzifizierungsneigung, gehemmte Degradation (physiologisch, oxidativ und hydrolytisch), die Biokompatibilität sowie biologische Stabilität nachgewiesen werden [111–115].

Darüber hinaus zeigt die Triskele Heart Valve Prothese *in vitro* vergleichbare hydrodynamische Eigenschaften zu etablierten TAVP, wie der Core Valve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) sowie der Sapien XT (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) und konnte in ersten präklinischen Untersuchungen erfolgreich getestet werden [116,117].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Evolut PRO Bioprothese (Größe 29 mm, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) exemplarisch für die vierte Generation der TAVP sowie die Lotus Valve (Größe: 23 mm, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) als Beispiel für die dritte Generation von TAVP untersucht und für die Entwicklung neuer Prüfmethoden eingesetzt. So können Aussagen zwischen der Prothesen-Generation, dem Freisetzungsmechanismus und der Leistungsfähigkeit der Prothesen erarbeitet werden.

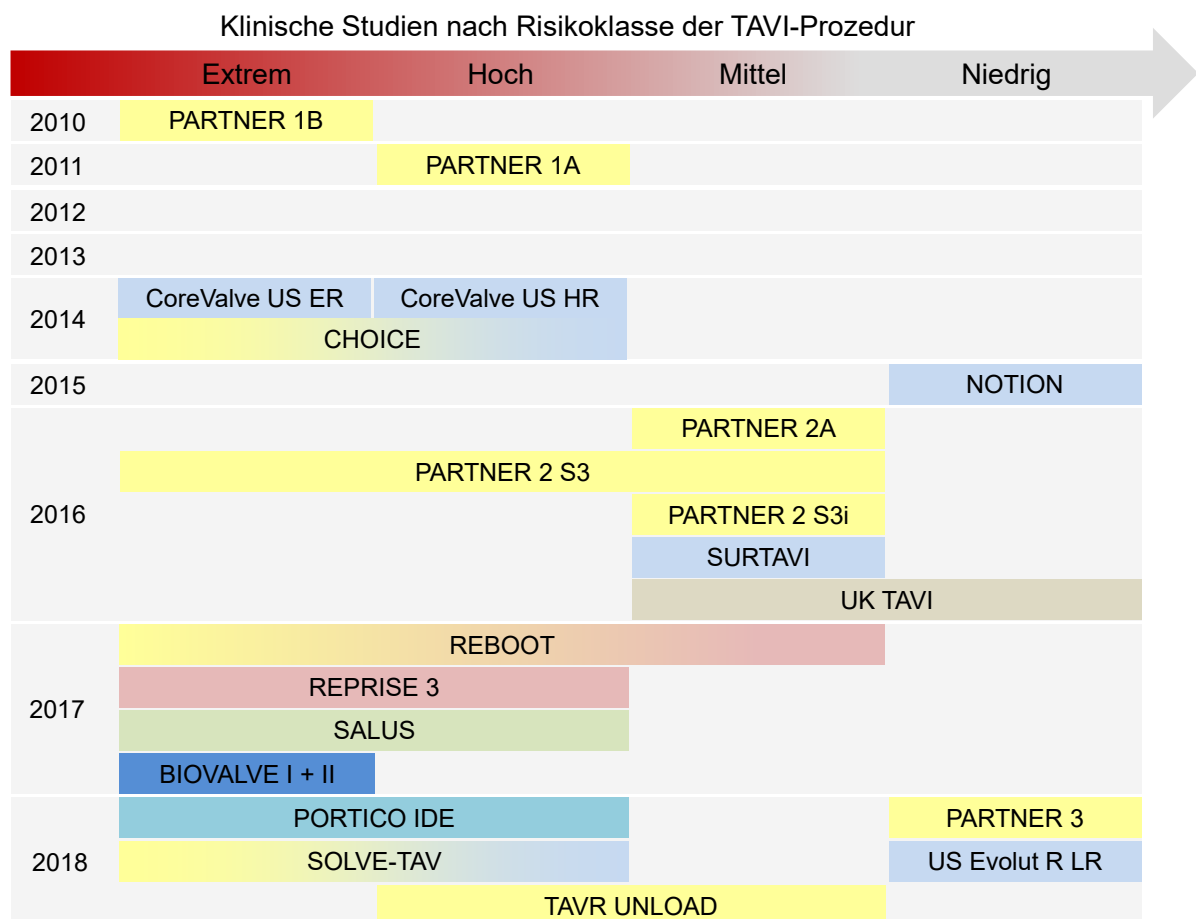
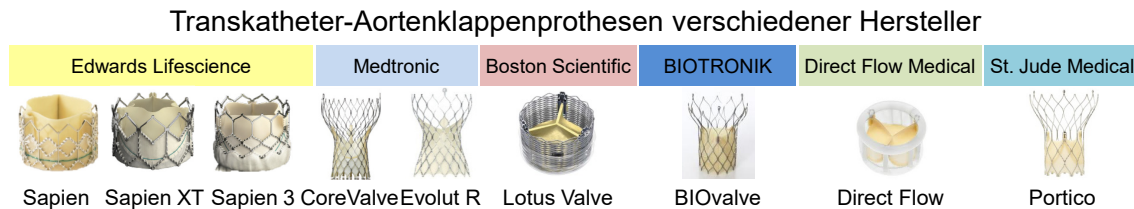
### **3.3 Klinische Bedeutung der Aortenklappenstenose und deren Therapie mittels Transkatheter-Aortenklappenimplantation**

Die Therapie der Aortenklappenstenose mittels TAVI kann als eine disruptive Technologie angesehen werden und hat sich innerhalb der letzten zehn Jahre als Standardtherapie mindestens für bislang inoperable Patienten höheren Lebensalters etabliert [118,119]. Die Fallzahlen und klinischen Studien für neue Anwendungsfelder expandieren weiter, sodass weltweit bislang über 15.000 Patienten in 1.000 Zentren in randomisierte klinische Studien eingeschlossen werden konnten [120]. Allein für den Zeitraum von 2011 bis 2014 existieren 493 Publikationen zu kontrollierten randomisierten Studien [121]. Im Rahmen neuer bzw. aktueller klinischen Studien werden insbesondere vier wesentliche Aspekte erörtert, die für die Zukunft der TAVI von besonderer Bedeutung sind. Hierzu zählen:

- die Erweiterung der klinischen Indikation,
- die Vereinfachung der Prozedur,
- der Vergleich verschiedener Implantate,
- die Optimierung der klinischen Ergebnisse [120].

Die wichtigen großen Studien zur Einführung von TAVP verschiedener Hersteller und darüber hinaus neue, aktuelle Studien sind in Abb. 13 dargestellt. Die Studien PARTNER 2A, SAPIEN 3i sowie SURTAVI zielen auf die Ausweitung der Indikation auf Patienten mit mittlerem Operationsrisiko. Erste Ergebnisse zeigen, dass sich die TAVI für dieses Patientenkollektiv als neue Standardmethode etablieren kann [122,123]. Die UK-TAVI Studie zielt dar-

über hinaus auf Patienten mit niedrigem Operationsrisiko und schließt alle Patienten ein, die in das jeweilige Zentrum kommen, ohne nach besonderen Aortenklappenprothesen-Typen zu differenzieren (engl. all-comers) [120]. Die SOLVE-TAV Studie zielt vornehmlich auf die Vereinfachung der TAVI-Prozedur, insbesondere hinsichtlich der Anästhesie. So wird das Auftreten von periprozeduralen Komplikationen bei TAVI Operationen unter lokaler Anästhesie und Sedierung mit Operationen unter Vollnarkose verglichen [120].



**Abb. 13:** Übersicht über TAVP und klinische Studien verschiedener Hersteller, die Farben der Balken repräsentieren die untersuchten TAVP, zweifarbig bedeutet, dass zwei TAVP untersucht wurden, die klinischen Studien adressieren unterschiedliche Themen, wie die Einführung der Produkte oder die Erweiterung der Indikation, modifiziert nach [120].

Innerhalb der PORTICO IDE-Studie wird die Portico Aortenklappenprothese (St. Jude Medical, USA) sowohl mit dem SAPIEN-System (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) als auch mit der Core Valve (Medtronic, USA) verglichen. Die SALUS-Studie vergleicht die Direct Flow Medical Aortenklappenprothese (Direct Flow Medical, USA) ebenfalls mit den beiden Systemen von Medtronic sowie Edwards Lifescience. Die REPRISE 3- sowie REBOOT-

Studie vergleichen die Lotus Valve (Boston Scientific, USA) mit der Core Valve bzw. der SAPIEN 3 (Edwards Lifescience, USA) [120].

Aktuell sind insgesamt 15 Transkatheter-Aortenklappenprothesen von sieben verschiedenen Herstellern in Europa zugelassen (CE-Kennzeichnung). Viele dieser Prothesen werden im Rahmen von großen Registerstudien untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die größten Studien zu den etablierten Prothesen ausgewertet und sowohl klinische als auch wesentliche hämodynamische Endpunkte und Kennwerte vergleichend analysiert, vgl. Tab. 3 und Tab. 4. Typische klinische Endpunkte sind die Gesamtmortalität, Schlaganfall oder neue Herzschrittmacherimplantationen. Der Druckgradient über die TAVP, die effektive Klappenöffnungsfläche oder die Regurgitation sind wesentliche hämodynamische Kennwerte zur Bewertung des klinischen Erfolgs einer TAVI. Alle Parameter werden mindestens 30 Tage nach der Operation und oftmals mindestens auch noch ein Jahr post-operativ nachverfolgt.

Grundsätzlich gilt, dass die TAVI als Therapieform kontinuierlich verbessert wird, sei es durch verbesserte Implantatdesigns, als auch durch eine Verbesserung der Implantationstechnik [124,125]. Dies wird durch die sinkende Gesamtmortalität der aufeinander folgenden TAVP-Generationen der beiden Hersteller Edwards Lifescience und Medtronic ersichtlich, vgl. Tab. 3. So sinkt die Gesamtmortalität der Sapien TAVP Generationen von 5,0% auf 1,1% und die der Core Valve Generationen von 2,5% auf 1,7%. Aber auch hämodynamische Kennwerte, wie der mittlere systolische Druckgradient, liegen sehr niedrig, z.B. zwischen 6,4% bei der Evolut PRO Bioprothese und 12,5% bei der Acurate TAVP. Die effektive Klappenöffnungsfläche liegt 30 Tage nach der TAVI im Durchschnitt bei 1,7 cm<sup>2</sup>. Dieser Wert kann auch ein Jahr nach der Operation gemessen werden, was für die grundsätzlich gute klinische Erfolgswahrscheinlichkeit der TAVI spricht.

Dennoch treten nach wie vor Komplikationen auf, die das Wohl der Patienten teilweise stark beeinflussen. So ist in etwa 10% aller Fälle, übergreifend für fast alle TAVP-Typen, die zusätzliche Implantation eines Herzschrittmachers notwendig, da die TAVP aufgrund ihrer Radialkraft auf das Reizleitungssystem des Herzens drückt [125,126]. Im Durchschnitt aller analysierten klinischen Studien treten bei ca. 3% der Patienten Schlaganfälle auf, was dazu führt, dass teilweise während der TAVI sogenannte Embolie-Schutzsysteme, schirmähnliche, netzartige Devices, eingesetzt werden, um embolisierende Kalkablagerungen o.Ä. vor dem Eintreten in die Zerebralarterie abzufangen [127,128].

Die maßgeblich über Erfolg oder Misserfolg entscheidende Komplikation einer TAVI bleibt die Regurgitation, insbesondere die PVR, da diese mit einer erhöhten Mortalität, insbesondere nach 30 Tagen und einem Jahr assoziiert ist [129–131].

In Anlehnung an die ESC/EACTS-Einteilung des Schweregrads der Aortenklappenstenose vor einer TAVI, vgl. Abschnitt 2.2.3, wird die Regurgitation nach TAVI anhand der VARC-2

Kriterien (engl. Valve Academic Research Consortium-2) klassifiziert [132]. Die Einteilung erfolgt mit Hilfe hämodynamischer Kennwerte, wie dem Regurgitationsvolumen, der Regurgitationsfraktion sowie dem mittleren Druckgradienten über die TAVP, in die Kategorien normal/keine, leicht sowie moderate/schwer, vgl. Tab. 5.

**Tab. 3:** Übersicht klinischer Ergebnisse sowie ausgewählter hämodynamischer Ergebnisse von TAVP der führenden Hersteller Medtronic sowie Edwards Lifescience.

| Aortenklappen-<br>prothese                              | Core<br>Valve   | Evolut<br>R                                    | Evolut<br>PRO                                | Sapient                   | Sapient<br>XT                | Sapient<br>3                          |
|---|---|--|--|---------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| Hersteller  | Medtronic   | Medtronic                                      | Medtronic                                    | Edwards<br>Lifescience    | Edwards<br>Lifescience       | Edwards<br>Lifescience                |
| klinische Studie  | CoreValve<br>US Pivotal<br>Trial (High<br>Risk) [133] | CoreValve<br>Evolut R<br>CE Study<br>[134,135] | Evolut PRO<br>Clinical<br>Study<br>[134,136] | PARTNER<br>Trial<br>[137] | PARTNER II<br>Trial<br>[138] | PARTNER<br>2A, S3 Trials<br>[123,139] |
| <b>Klinik 30 d</b>                                      |   |  |  |                           |                              |                                       |
| Patienten (n)   | 391   | 60   | 60   | 179                       | 994                          | 1076                                  |
| schwere Gefäß-<br>komplikationen (%)                    | 6,2   | 8,3  | n.n.   | 16,2                      | 8,1                          | 5,6                                   |
| neue Schrittmacher-<br>implantation (%)                 | 20,0  | 11,7   | 10,0   | 3,0                       | 8,6                          | 10,1                                  |
| Schlaganfall (%)  | 4,8   | 0,0  | 1,7  | 3,4                       | 5,5                          | 2,6                                   |
| Gesamtmortalität (%)                                    | 2,5   | 0,0  | 1,7  | 5,0                       | 3,4                          | 1,1                                   |
| <b>Hämodynamik 30 d</b>                                 |   |  |  |                           |                              |                                       |
| Effektive Klappenöff-<br>nungsfläche (cm <sup>2</sup> ) | 1,9   | 1,9  | 2,0  | 1,5                       | 1,7                          | 1,7                                   |
| Mittlerer Druckgradient<br>über die Klappe (mmHg)       | 8,9   | 8,1  | 6,4  | 11,1                      | 9,7                          | 11,3                                  |
| keine<br>Regurgitation (%)                              | 57,9  | 32,8   | 72,4   | 31,0                      | 73,7                         | 55,0                                  |
| leichte<br>Regurgitation (%)                            | 30,9  | 63,8   | 27,6   | 67,0                      | 22,5                         | 41,3                                  |
| moderate<br>Regurgitation (%)                           | 9,0   | 3,4  | 0,0  | 1,0                       | 3,4                          | 3,7                                   |
| schwere<br>Regurgitation (%)                            | 2,1   | 0,0  | 0,0  |                           | 0,3                          | 0,1                                   |
| <b>Klinik 1 Jahr</b>                                    |   |  |  |                           |                              |                                       |
| Patienten (n)   | 391   | 60   | n.n.   | 179                       | 994                          | 1076                                  |
| schwere Gefäß-<br>komplikationen (%)                    | 6,4   | 8,3  | n.n.   | 16,8                      | 8,5                          | 0,0                                   |
| neue Schrittmacher-<br>implantation (%)                 | 22,5  | 15,2   | n.n.   | 4,5                       | 10,0                         | 12,4                                  |
| Schlaganfall (%)  | 5,8   | 3,4  | n.n.   | 7,8                       | 8,0                          | 4,6                                   |
| Gesamtmortalität (%)                                    | 14,1  | 6,7  | n.n.   | 30,7                      | 11,8                         | 7,4                                   |
| <b>Hämodynamik 1 Jahr</b>                               |   |  |  |                           |                              |                                       |
| Effektive Klappenöff-<br>nungsfläche (cm <sup>2</sup> ) | 1,9   | 1,9  | n.n.   | 1,6                       | 1,6                          | 1,7                                   |
| Mittlerer Druckgradient<br>über die Klappe (mmHg)       | 9,1   | 7,5  | n.n.   | 13,2                      | 10,7                         | 11,3                                  |
| keine<br>Regurgitation (%)                              | 67,0  | 61,7   | n.n.   | 23                        | 73,4                         | 58,7                                  |
| leichte<br>Regurgitation (%)                            | 26,6  | 34,0   | n.n.   | 59                        | 23,2                         | 39,8                                  |
| moderate<br>Regurgitation (%)                           | 6,0   | 4,3  | n.n.   | 11,0                      | 3,4                          | 1,5                                   |
| schwere<br>Regurgitation (%)                            | 0,4   | 0,0  | n.n.   |                           | 0,0                          | 0,0                                   |



**Tab. 4:** Übersicht klinischer Ergebnisse sowie ausgewählter hämodynamischer Ergebnisse von TAVP der verschiedenen Hersteller.

| Aortenklappen-<br>prothese                              | Direct<br>Flow                | Lotus<br>Valve                       | Acurate                   | Acurate<br>neo                   | Portico                               | Jena Valve                   |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Hersteller  | Direct<br>Flow Me-<br>dical   | Boston<br>Scientific                 | Symetis                   | Symetis/<br>Boston<br>Scientific | St. Jude<br>Medical                   | Jena Valve                   |
| klinische Studie  | Discover<br>Registry<br>[140] | RESPOND,<br>REPRISE<br>III [141,142] | SAVI<br>Registry<br>[143] | SAVI-TF<br>[144]                 | Portico CE<br>Mark Study<br>[145,146] | JUPITER<br>Registry<br>[147] |
| <b>Klinik 30 d</b>                                      |                               |                                      |                           |                                  |                                       |                              |
| Patienten (n)   | 250                           | 996                                  | 500                       | 1000                             | 102                                   | 180                          |
| schwere Gefäß-<br>komplikationen (%)                    | 2,0                           | 3,4                                  | n.n.                      | 3,2                              | 5,8                                   | 8,3                          |
| neue Schrittmacher-<br>implantation (%)                 | 17,0                          | 34,6                                 | 10,2                      | 8,3                              | 9,7                                   | 14,4                         |
| Schlaganfall (%)  | 5,0                           | 3,0                                  | 2,2                       | 1,9                              | 2,9                                   | 1,1                          |
| Gesamt mortalität (%)                                   | 1,0                           | 2,6                                  | 6,8                       | 1,4                              | 2,9                                   | 11,1                         |
| <b>Hämodynamik 30 d</b>                                 |                               |                                      |                           |                                  |                                       |                              |
| Effektive Klappenöff-<br>nungsfläche (cm <sup>2</sup> ) | 1,5                           | 1,8                                  | 1,5                       | 1,8                              | 1,6                                   | 1,6                          |
| Mittlerer Druckgradient<br>über die Klappe (mmHg)       | 12,2                          | 10,8                                 | 12,5                      | 8,4                              | 8,8                                   | 14,1                         |
| keine<br>Regurgitation (%)                              | 84,0                          | 92,0                                 | 71,1                      | 95,9                             | 26,7                                  | 82,4                         |
| leichte<br>Regurgitation (%)                            | 14,8                          | 7,7                                  | 27,0                      |                                  | 69,3                                  | 16,9                         |
| moderate<br>Regurgitation (%)                           | 1,2                           | 0,3                                  | 1,9                       | 4,1                              | 4,0                                   | 0,7                          |
| schwere<br>Regurgitation (%)                            | 0,0                           | 0,0                                  | 0,0                       | 0,0                              | 0,0                                   | 0,0                          |
| <b>Klinik 1 Jahr</b>                                    |                               |                                      |                           |                                  |                                       |                              |
| Patienten (n)   | 250                           | 120                                  | 274                       | n.n.                             | 102                                   | 180                          |
| schwere Gefäß-<br>komplikationen (%)                    | 3,0                           | 2,5                                  | n.n.                      | n.n.                             | 6,8                                   | n.n.                         |
| neue Schrittmacher-<br>implantation (%)                 | 21,0                          | 31,9                                 | 11,4                      | n.n.                             | 10,7                                  | 19,4                         |
| Schlaganfall (%)  | 8,0                           | 9,2                                  | 3,7                       | n.n.                             | 3,9                                   | 1,1                          |
| Annulusruptur (%)                                       | n.n.                          | n.n.                                 | n.n.                      | n.n.                             | n.n.                                  | n.n.                         |
| Gesamt mortalität (%)                                   | 10,0                          | 10,9                                 | 19,9                      | n.n.                             | 8,7                                   | 23,3                         |
| <b>Hämodynamik 1 Jahr</b>                               |                               |                                      |                           |                                  |                                       |                              |
| Effektive Klappenöff-<br>nungsfläche (cm <sup>2</sup> ) | 1,6                           | 1,7                                  | 1,5                       | n.n.                             | 1,5                                   | 1,6                          |
| Mittlerer Druckgradient<br>über die Klappe (mmHg)       | 12,6                          | 12,6                                 | 12,1                      | n.n.                             | 9,7                                   | 14,8                         |
| keine<br>Regurgitation (%)                              | 78,8                          | 88,7                                 | 69,7                      | n.n.                             | 23,5                                  | 77,8                         |
| leichte<br>Regurgitation (%)                            | 21,2                          | 11,4                                 | 27,7                      | n.n.                             | 64,7                                  | 19                           |
| moderate<br>Regurgitation (%)                           | 0,0                           | 0,0                                  | 2,2                       | n.n.                             | 8,8                                   | 3,2                          |
| schwere<br>Regurgitation (%)                            | 0,0                           | 0,0                                  | 0,4                       | n.n.                             | 2,9                                   | 0,0                          |

Dreißig Tage nach der Implantation einer TAVP der dritten Generation treten schwere Regurgitationen im Grunde nicht mehr auf, vgl. Tab. 3 und Tab. 4, was vor allem durch verbesserte Implantatdesigns sowie die verbesserte Operationstechnik begründet ist. So veröffent-

lichen Kliniken und Arbeitsgruppen, wie z.B. Ortak und Ince *et al.*, Arbeiten über die zunehmende Qualität der TAVI-Technik mit steigender Behandlungszahl [124,125]. Je nach TAVP-Typ treten 30 Tage postoperativ oftmals nur leichte oder gar keine Regurgitationen auf. Leichte Regurgitationen variieren zwischen 7,7% bei der Lotus Valve und 69,3% bei der Portico TAVP. Die Regurgitation kann aber während der klinischen Nachverfolgung des Patienten, beispielsweise nach einem Jahr, wieder zunehmen. So treten hier zwischen 1,5% (Sapien 3) und 8,8% (Portico) moderate und sogar 2,9% (Portico) schwere Regurgitationen auf.

**Tab. 5:** Einteilung des Schweregrads der Regurgitation nach TAVI anhand hämodynamischer Kennwerte [132].

| Hämodynamischer Kennwert              | normal/keine | leicht  | moderat/schwer |
|---------------------------------------|--------------|---------|----------------|
| Regurgitationsvolumen [ml pro Schlag] | < 30         | 30 – 59 | ≥ 60           |
| Regurgitationsfraktion [%]            | < 30         | 30 – 49 | ≥ 50           |
| mittlerer Druckgradient [mmHg]        | < 20         | 20 - 40 | > 40           |

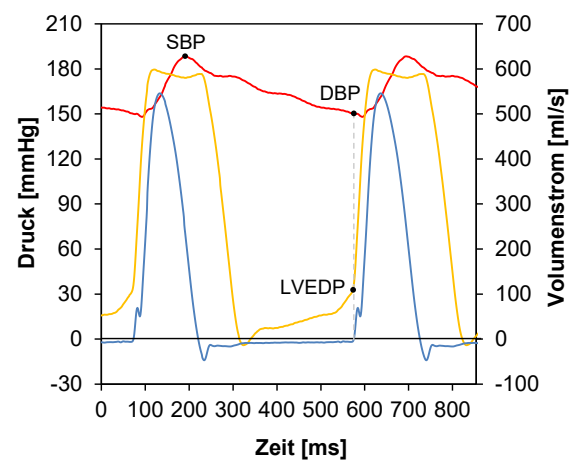
Aus diesem Grund kommt, trotz guter direkt postoperativer Ergebnisse, der Beurteilung der Regurgitation, insbesondere der PVR, eine besondere Bedeutung zu. Sinning *et al.* entwickelten daher einen aortalen Regurgitationsindex (engl. aortic regurgitation index, AR-Index, ARI), der direkt während der Operation bestimmt werden kann und korrelierten den ARI mit dem klinischen Erfolg der TAVI sowie der Mortalität der Patienten [21,148].

Der ARI wird nach Sinning *et al.* durch den Quotienten der Differenz des diastolischen aortalen Blutdrucks (engl. diastolic blood pressure aorta, DBP) und dem enddiastolischen Druck im linken Ventrikel (engl. left ventricular diastolic pressure, LVEDP) mit dem systolischen Blutdruck in der Aorta (engl. systolic blood pressure, SDP) nach Gleichung (6) berechnet [148].

$$ARI = \left( \frac{DBP - LVEDP}{SDP} \right) \cdot 100 \quad (6)$$

Die charakteristischen Blutdrücke sind in Abb. 15 veranschaulicht. Nach Sinning *et al.* kann mit Hilfe des ARI die 1-Jahres Mortalität unabhängig vorhergesagt werden. Dabei ist im speziellen ein

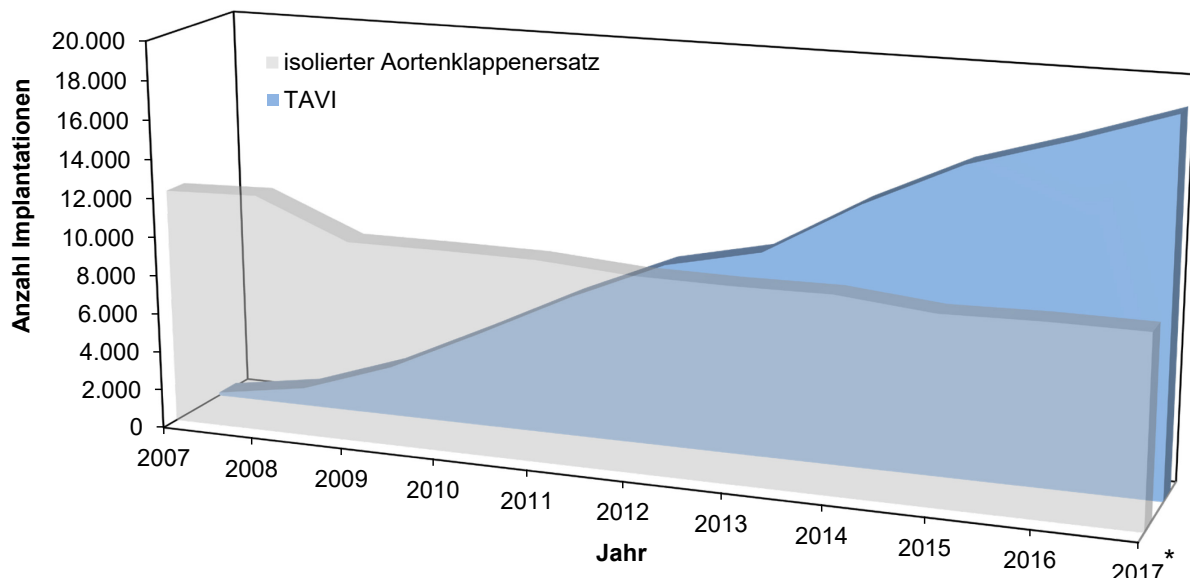
post-operativer  $ARI \leq 25$  anzustreben. Bei einem  $ARI > 25$  ist die 1-Jahres Mortalität stark erhöht [21]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird geprüft ob die Berechnung des ARI auf *in vitro* Untersuchungen übertragen werden kann, um eine stärkere *in vivo* zu *in vitro* Korrelation bzw. Vergleichbarkeit herzustellen. So kann eventuell die *in vitro* Leistungsfähigkeit der untersuchten TAVP in einem direkten klinischen Kontext beurteilt werden.



**Abb. 14:** Charakteristische Blutdrücke zur Berechnung des ARI nach Sinning *et al.*, SBP – systolischer Blutdruck in der Aorta (engl systolic blood pressure), DBP – diastolischer Blutdruck in der Aorta (engl. diastolic blood pressure aorta), LVEDP – enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (engl. left ventricular diastolic pressure) [143].

### 3.4 Transkatheter-Aortenklappenimplantation vs. offene Herzchirurgie – medizinische und gesundheitsökonomische Aspekte

Obwohl der chirurgische Aortenklappenersatz aktuell noch als Goldstandard gilt, wurden 2016 in Deutschland bereits 60,2% aller Aortenklappenimplantationen Transkatheter-basiert durchgeführt, vgl. Abb. 15 [149]. Das Durchschnittsalter der TAVI-Patienten liegt bei 80 Jahren, 51,8% der Eingriffe wurden an Frauen, 48,2% an Männern durchgeführt, die Mortalität liegt bei 30% [150]. Der Großteil der Patienten ist zudem multimorbide, 30% leiden an *diabetes mellitus* [3]. Weltweit wurden in den vergangenen 15 Jahren, seit der ersten TAVI, mehr als 350.000 Prozeduren in über 70 Ländern durchgeführt [151]. Die Anzahl der durchgeführten chirurgischen Eingriffe ist dabei etwa konstant geblieben. Das Durchschnittsalter der Patienten, die mit einem chirurgischen Aortenklappenersatz therapiert wurden, liegt bei 68 Jahren [3].



**Abb. 15:** Vergleich der Anzahl von chirurgischen (isolierter Aortenklappenersatz) und Transkatheter-basierten Aortenklappenoperationen in Deutschland im zeitlichen Verlauf seit Einführung der TAVI, [\*] Zahlen für 2017 sind durch lineare Regression prognostiziert, modifiziert nach [88].

Durch die Einführung der TAVI konnte ein neues Patientenkollektiv von bislang inoperablen Patienten in die Therapie des Aortenklappenersatzes eingeschlossen werden [130]. Wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, zeigen aktuelle Studien, dass die TAVI auch bei Hochrisiko-Patienten sowie Patienten mit mittlerem Risiko vergleichbare oder teilweise bessere Ergebnisse erzielen kann als ein chirurgischer Aortenklappenersatz [152,153].

Darüber hinaus haben im März 2016 die ersten Studien zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität der TAVI bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko begonnen [154,155]. Es ist also davon auszugehen, dass die Therapie des Aortenklappenersatzes mittels TAVI weiter ausgeweitet wird und die Anzahl durchzuführender Prozeduren ansteigt.

Auch die demografische Entwicklung wird dazu beitragen, dass zunehmend mehr TAVI Prozeduren durchgeführt werden, da das Risiko für Herzklappenerkrankungen ab dem 65. Lebensjahr deutlich erhöht ist [3]. Prognostizierende Studien gehen davon aus, dass sich die Anzahl schwergradiger Aortenklappenstenosen durch die größer werdende Anzahl älterer Patienten (>70 Jahre) in Amerika und Europa bis zum Jahr 2050 verdoppeln wird [156,157]. Entwickler, Ärzte und andere Institutionen des Gesundheitssystems sehen sich dabei einer Vielzahl von großen Herausforderungen gegenübergestellt.

Weiterentwicklungen und Forschungsbedarf ergeben sich von einem technisch geprägten Standpunkt aus besonders hinsichtlich der Betriebsfestigkeit der TAVP *in vivo*. Erste klinische Ergebnisse nach 7 Jahren Implantationsdauer zeigen, dass die erste Generation der TAVP, d.h. die CoreValve (Medtronic, USA) sowie die Edwards Sapien (Edwards Lifescience, USA) noch deutliches Potential zur Verbesserung aufweisen [158]. Ergebnisse zu neueren Implantat-Generationen liegen bislang noch nicht vor.

Zukünftig werden biomechanische Anforderungen, wie sie z.B. durch angeborene Fehlbildungen der Aortenklappe (z.B. Bikuspidität) gestellt werden, die vor allem bei jüngeren Patienten und Patienten aus dem asiatischen Raum vorkommen, von neuen Implantat-Generationen adressiert werden müssen [151].

Darüber hinaus bleibt abzuwarten, wie sich die Ausweitung der Therapieform TAVI auf immer größere Patientenkollektive auf die im klinischen Alltag steigenden Fallzahlen, die Qualität der Prozeduren sowie die klinischen Langzeitergebnisse auswirken wird. Bislang werden TAVI-Prozeduren nur von hoch-spezialisierten Zentren mit leistungsfähiger Kardiologie sowie Kardio-Chirurgie durchgeführt. Derartig spezialisierte Kliniken können das steigende Prozeduraufkommen nicht allein bewältigen und so werden zukünftig auch weniger spezialisierte Krankenhäuser eine TAVI anbieten müssen. Auch wenn das Operationsrisiko bei den neu zu erschließenden Patientenkollektiven deutlich geringer ist, müssen zukünftig einheitliche Qualitätskriterien und Bewertungsmaßnahmen geschaffen werden, um den Qualitätsanspruch an das klinische Ergebnis der TAVI-Patienten halten zu können. Hier muss auch die Problematik betrachtet werden, die mit der Infektion der Herzklappen sowie Herzklappenprothesen einhergeht. Bislang beträgt die Infektionsrate bei Herzklappenoperationen etwa 3% und ist damit als gering einzuschätzen [159,160]. Ein kontinuierlicher Anstieg der Prozedurzahlen bedeutet zum einen den Anstieg des Risikos für Implantat-assoziierte Infektionen, zum anderen bedeutet die steigende Anzahl von Prozeduren bei gleichbleibender Infektionsrate eine größere Zahl an Patienten, die mit dieser schweren Komplikation konfrontiert sind [161–163]. Forschungsansätze zu anti-infektiven Beschichtungen, vergleichbar eines Drug-Eluting Stents, können hier neuartige Lösungen schaffen.

Weiterhin muss zukünftig die Kosteneffektivität der TAVI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz unter Einbeziehung aller Patientenkollektive bewertet werden. In den bisherigen Studien erfolgen diese Bewertungen nur im Vergleich zu Hochrisiko Patienten [121,164]. Da die Kosten eines Therapieverfahrens aber direkt mit der Risikoklassifikation assoziiert sind, müssen auch die zunehmend niedrigen Risikoklassen berücksichtigt werden [149].

### **3.5 Entwicklungsanforderungen an innovative Transkatheter-Aortenklappenprothesen und Entwicklung zulassungsrelevanter Implantat-Prüfverfahren**

Anhand der klinischen Hauptkomplikationen sowie den offenen Fragen basierend auf dem Stand der Technik lassen sich wesentliche Entwicklungsanforderungen an neue TAVP ableiten. Hierzu zählen insbesondere:

- Anforderungen zur Vermeidung der PVR,
- Anforderungen an die Positionierbarkeit der TAVP zur Vermeidung von Reizleitungsstörungen,
- Anforderungen zu Verbesserung der Betriebsfestigkeit der TAVP.

Die PVR, d.h. die diastolische Leckage zwischen TAVP und aortaler Gefäßwand, ist der ausschlaggebende Risikofaktor für die klinische Leistungsfähigkeit einer TAVP, da sie direkt mit der Mortalität der Patienten korreliert ist. So zeigen verschiedene klinische Studien eine erhöhte 1-Jahres sowie 3-Jahres Mortalität bei moderater bis schwergradiger PVR [165,166].

Die PVR resultiert aus einem imperfekten Formschluss zwischen aortaler Gefäßwand und der TAVP. Dieser unzureichende Formschluss wird meist durch einen sehr stark verkalkten aortalen Annulus oder durch große Kalkeinlagerungen in den Klappentaschen hervorgerufen. Auch wenn erste Ansätze zur Vermeidung der PVR, wie z.B. abluminal angebrachte Skirts an den Prothesen oder eine Erhöhung der Radialkraft des Stents, diese Komplikation bereits reduzieren, ist die Dichtigkeit neuartiger Prothesen als besonders wichtig einzuschätzen.

Insbesondere die Erhöhung der Dichtwirkung der TAVP durch eine Erhöhung der Radialkraft des Stents birgt jedoch gleichzeitig neue Risiken für klinische Komplikationen, wie z.B. Störungen innerhalb des Reizleitungssystems des Herzens selbst. Aufgrund der örtlichen Nähe des aortalen Annulus und des Atrioventrikularknotens (AV-Knoten) drückt eine TAVP mit hoher Radialkraft und ggf. zusätzlichem Skirt-Material direkt auf den AV-Knoten sowie das sich distal anschließende His-Bündel, welches für die Ausbreitung der Aktionspotentiale im Herzmuskel verantwortlich ist. Dieser erhöhte Druck führt zu einem Linksschenkelblock, welcher eine Indikation für die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers darstellt [6].

Der Grad der Reizleitungsstörung kann durch den interventionellen Kardiologen und dessen Implantationstechnik beeinflusst werden. Je höher, d.h. in Richtung der Aorta, die TAVP im aortalen Annulus implantiert wird, desto geringer wirkt der Druck auf den AV-Knoten und desto geringer ist das Risiko eines Linksschenkelblocks. Gleichzeitig ist jedoch eine hohe

Implantation mit einer erhöhten PVR assoziiert [7,8,167]. Darüber hinaus kann es bei einer hohen Implantation der TAVP im aortalen Annulus zu einem Verschluss der Koronararterien durch den Stent oder den Klappenkörper kommen. Es ist zukünftig die Aufgabe von Ärzten und Entwicklern in diesem Spannungsfeld gemeinsam einen Kompromiss für die Sicherheit und Effektivität neuer TAVP zu finden.

Weiterhin bleibt die Gewährleistung der Betriebsfestigkeit der TAVP eine große Herausforderung. Wie im vorangegangenen Abschnitt 3.4 beschrieben, zeigen TAVP nach sieben Jahren Implantationsdauer bereits eine Verschlechterung der hydrodynamischen Eigenschaften [11,12,57]. Vor dem Hintergrund der Ausweitung der TAVI hin zu jüngeren Patienten, stellt die Betriebsfestigkeit der Implantate den bestimmenden Entscheidungsfaktor für klinische Langzeitergebnisse dar.

Darüber hinaus stellen weitere klinische Fragestellungen wie z.B. die Implantation einer TAVP in bereits implantierte chirurgische Herzklappenprothesen (engl. valve-in-valve) sowie kongenitale bikuspidale Herzklappen, wie sie im asiatischen Raum verbreitet auftreten können, Herausforderungen für die Entwicklung und Prüfverfahren von TAVP dar [168–171]. Die beschriebenen Entwicklungsanforderungen können wie folgt zusammengefasst werden:

- Technologien zur Vermeidung der PVR,
- Ausreichende Betriebsfestigkeit der TAVP,
- Positionier- und Sichtbarkeit der TAVP während der Implantation,
- Neue Materialien für Klappentaschen,
- Vermeidung der Kalzifizierung,
- Verringerung des Durchmessers des Delivery-Catheter Systems,
- Vermeidung von Thrombosen,
- Vermeidung von Infektionen.

Anhand der beschriebenen Anforderungen an die Entwicklung von TAVP können Anforderungen an die Prüfung bzw. Prüfmethode von TAVP abgeleitet werden, deren Entwicklung den wesentlichen Inhalt der vorliegenden Arbeit darstellt.

Auch wenn die Zulassungsanforderungen für Medizinprodukte aufgrund des Inkrafttretens der MDR [9] verschärft werden, werden spezielle Anforderungen, die der Weiterentwicklung von TAVP vor dem Hintergrund der o.g. Herausforderungen dienen, in den bestehenden Normen nicht berücksichtigt. Zulassungsanforderungen für TAVP sind in der Normenfamilie DIN EN ISO 5840, insbesondere im Teil 3 ISO 5840-3 beschrieben und werden im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens zur CE-Zulassung der TAVP von den Benannten Stellen herangezogen [10]. Weitere zulassungsrelevante Normen, beispielsweise von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), sind nicht bekannt.

Innerhalb der ISO 5840-3 werden grundlegende Anforderungen, beispielsweise für die hydrodynamische Charakterisierung von TAVP, beschrieben. Insbesondere die Problematik, die sich aus der speziellen Implantationsumgebung, d.h. den durch starke Kalkeinlagerungen ungleichmäßig geformten aortalen Annulus, ergeben, werden jedoch nicht thematisiert. Dies gilt gleichermaßen für detaillierte Prüfungen zur Sichtbarkeit der Implantate *in vivo* während der Implantation und zur Positionierung der TAVP im aortalen Annulus in Korrelation mit der PVR.

Es lassen sich also normative Defizite identifizieren, aus denen folgende Entwicklungsaufgaben abgeleitet werden können:

- Entwicklung einer Methode zur Bewertung der Koronararterien-Zugänglichkeit nach der Implantation von TAVP,
- Entwicklung einer Methode zur *in vitro* Charakterisierung der Sichtbarkeit von TAVP während und nach der Implantation unter Berücksichtigung der Röntgendichte, die einen direkten Vergleich zwischen verschiedenen Implantat-Typen ermöglicht,
- Entwicklung einer Methode zur Untersuchung des Einflusses zyklischer Belastungen auf die Stentstruktur von TAVP,
- Entwicklung einer Methode zur Charakterisierung der PVR bei verschiedenen Implantationshöhen einer TAVP innerhalb des aortalen Annulus sowie des radialen Last-Verformungs-Verhaltens bei steigendem retrograden Fluss auf die geschlossene Herzklappenprothese,
- Entwicklung eines Modells des aortalen Annulus für die hydrodynamische *in vitro* Charakterisierung von TAVP, das pathophysiologische Veränderungen des Annulus berücksichtigt.

Diese Aufgaben stellen den wesentlichen Inhalt der vorliegenden Arbeit dar. Durch die Entwicklung neuartiger Prüfmethoden sollen die besonderen Anforderungen an TAVP, die sich aus der mittlerweile knapp zehnjährigen klinischen Anwendung der TAVI ergeben, berücksichtigt werden. Das Ziel ist die Entwicklung und Erprobung der Prüfmethoden, um zukünftige Generationen von TAVP noch sicherer und effektiver zu gestalten.

## **4 Entwicklung und Adaption von Prüfmethoden zur vergleichenden Analyse der hydrodynamischen Eigenschaften von Transkatheter-Aortenklappenprothesen unter pulsatilen Flussbedingungen**

Ein wesentlicher Bestandteil des Entwicklungsprozesses neuer TAVP ist die hydrodynamische Prüfung von Prototypen im Rahmen von Echtzeit Funktionsprüfungen. Die Anforderungen an die hydrodynamische Prüfung von TAVP sind in der Norm ISO 5840-3 und insbesondere in deren Anhang N beschrieben [10]. Hier werden grundlegende Anforderungen, notwendige Prüfmethoden sowie Funktionsumgebungen, d.h. physiologische und pathophysiologische Belastungssituationen, definiert und daraus resultierende Prüfparameterräume abgeschätzt. Darüber hinaus werden zulassungsrelevante Bewertungskriterien für die hydrodynamische Charakterisierung von TAVP definiert, die eine neuartige TAVP mindestens erfüllen muss, wenn sie für den europäischen Raum zugelassen werden soll.

Die Beschreibungen innerhalb der Norm sind allgemein gehalten und lassen insbesondere bei der Identifikation relevanter Druck- und Volumenstrom-Prüfparameter Spielraum für Interpretationen. Aus diesem Grund werden nachfolgend Grundsätze der hydrodynamischen Charakterisierung von TAVP in Anlehnung an die ISO 5840-3 beschrieben, Prüfparameter für eine umfassende Charakterisierung identifiziert und beispielhaft für die Charakterisierung zweier klinisch etablierter TAVP angewendet.

### **4.1 Materialien und Methoden**

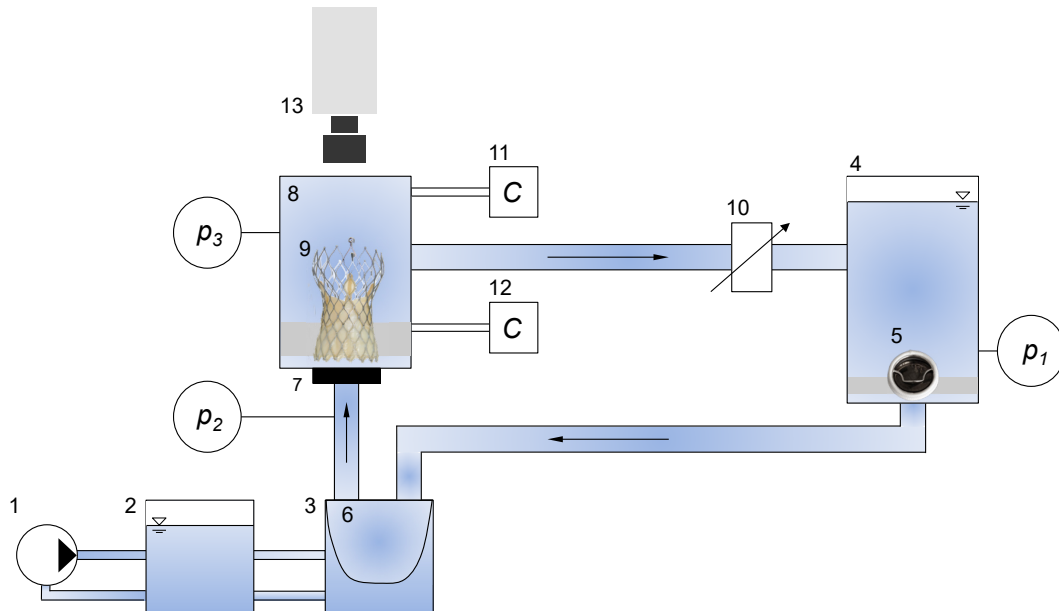
#### **4.1.1 Hydrodynamisches Kreislaufmodell zur Charakterisierung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen**

Die hydrodynamische Charakterisierung von Herzklappenprothesen *in vitro* ist eine wichtige Methode zur Abschätzung der klinischen Leistungsfähigkeit neuer Prothesen *in vivo*. Je nach Art des Herzklappenersatzes werden hierfür Kreislaufmodelle der linken oder rechten Herzhälfte eingesetzt [172–175]. Für die hydrodynamische *in vitro* Charakterisierung von Aortenklappenprothesen, unabhängig davon ob chirurgisch implantierbar oder Transkatheterbasiert, kommen entsprechende Kreislaufmodelle der linken Herzhälfte zum Einsatz. Diese sogenannten Pulse Duplicator Systeme bilden die hydromechanisch relevanten Bestandteile und Belastungssituationen der linken Herzhälfte technisch ab und sind für die Charakterisierung von Aortenklappenprothesen seit vielen Jahrzehnten etabliert [116,176,177].

Zur hydrodynamischen Charakterisierung von TAVP unter pulsatilen Flussbedingungen wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit das Pulse Duplicator System der Firma ViVITro Labs (Victoria, BC, Kanada) eingesetzt. Mit Hilfe dieses Prüfstandes können sowohl chirurgisch



implantierbare als auch TAVP physiologischen und pathophysiologischen Druck- und Flussbedingungen ausgesetzt und die normativ geforderten hydrodynamischen Eigenschaften, wie die effektive Klappenöffnungsfläche (engl. effective orifice area, EOA) sowie die Regurgitation der Herzklappenprothese, bestimmt werden. Der Aufbau des Pulse-Duplicator Systems ist in Abb. 16 dargestellt.



**Abb. 16:** Schema des Pulse Duplicator Systems (ViVibro Labs, Victoria, BC, Kanada) 1-Hubkolbenpumpe, 2-viskoelastischer Impedanzadapter, 3-Ventrikelkammer, 4-linkes Atrium mit Mitralklappe (5), 6-Ventrikel, 7-Volumenstromsensor, 8-Aortenkammer mit Transkatheter-Aortenklappenprothese (9), 10-Strömungswiderstand, 11-Compliance-Kammer Aortenwurzel, 12-Compliance-Kammer Aorta, 13-High-Speed Kamera,  $p_1$ -Drucksensor Atrium,  $p_2$ -Drucksensor Ventrikel/proximal der zu prüfenden Klappenprothese,  $p_3$ -Drucksensor Aorta/distal der zu prüfenden Klappenprothese.

Grundsätzlich besteht der Prüfstand aus zwei Kreisläufen. Der erste Kreislauf (Antriebskreislauf) wird durch die Hubkolbenpumpe (1), den viskoelastischen Impedanzadapter (2) und die Ventrikelkammer (3) gebildet. Der zweite Kreislauf (Prüfkreislauf) entspricht einer technischen Nachbildung der linken Herzhälfte und besteht aus der Kammer des linken Atriums (4) inklusive der Mitralklappe (5, Björk-Shiley Kippscheibenprothese), einer aus Silikon bestehenden Ventrikelmembran (6), dem Volumenstromsensor (7), der Aortenkammer (8) inklusive der zu untersuchenden Transkatheter-Aortenklappenprothese (9) sowie einem stufenlos einstellbaren Strömungswiderstand (10). Das Gefäßsystem wird durch Silikonschläuche nachgebildet. Die Compliance der Aortenwurzel sowie der Aorta wird durch zwei Windkessel (12, 13) nachgebildet.

Während eines Pumpzyklusses fährt die Kolbenpumpe nach vorn, erzeugt einen Überdruck in der Ventrikelkammer (3) und kontrahiert dadurch den Ventrikel. Im Prüfkreislauf entspricht der Pumpenvorschub der Austreibungsphase (Systole) des Herzens. Fährt die Kolbenpumpe zurück, dehnt sich der Ventrikel aus und bildet so die Dilatationsphase (Diastole) des Herzens nach.

Während der Diastole wird Testfluid, z.B. Natriumchlorid-Lösung (NaCl), aus der Kammer des linken Atriums (4) durch die Mitralklappe gesaugt und füllt den Ventrikel. Ändert die Pumpe ihre

Richtung und komprimiert während der Systole den Ventrikel, öffnet sich die Aortenklappe (9), das Testfluid strömt in die Aortenkammer (8) und anschließend weiter in den Körperkreislauf, durch den regelbaren Flusswiderstand (10) und wieder zurück in die Kammer des linken Atriums (4). Der Volumenstrom wird mit dem entsprechenden Sensor (7) direkt vor der zu prüfenden Herzklappenprothese gemessen. Die Drucksensoren sind an der Kammer des linken Atriums ( $p_1$ ) und proximal ( $p_2$ ) sowie distal ( $p_3$ ) der zu untersuchenden Herzklappenprothese angebracht. Darüber hinaus sind ein Controller für die Hubkolbenpumpe sowie ein System zur Datenaufnahme (beides nicht dargestellt) Bestandteil des Pulse Duplicator Systems. Die Auswertung der Messungen erfolgt mit der zugehörigen Software ViVitest (ViVitro Labs, Kanada).

#### **4.1.2 Definition von Prüfparametern zur Untersuchung der Herzklappenprothesenfunktion in physiologischen sowie pathophysiologischen Belastungssituationen anhand normativer Vorgaben**

Die Funktionsumgebung der Herzklappe oder einer Herzklappenprothese wird maßgeblich durch die Belastungssituation eines Menschen sowie die Anatomie der Aortenwurzel bestimmt. Belastungssituationen sind alltägliche Bewegungen, wie z.B. stehen, liegen, gehen oder laufen aber auch unterschiedliche Krankheitsbilder. Zu den relevanten Krankheitsbildern zählen Herzklappenerkrankungen, Bradykardie, Tachykardie sowie Hyper- oder Hypotonie. Demnach lassen sich folgende wichtige Parameter für die Definition einer Funktionsumgebung zur hydrodynamischen in vitro Prüfung von TAVP identifizieren:

- die Anatomie der Aortenwurzel,
- das Herzminutenvolumen (HMV),
- die Herzfrequenz (HF),
- der Blutdruck.

In der Literatur sowie auch der ISO 5840 existiert eine Vielzahl von Parametern, die eine Funktionsumgebung für TAVP beschreiben [10,49,60,178–181]. So liegt die HF von gesunden Menschen in Ruhe bei etwa 60 bis 100 Schlägen pro Minute. Von einer Bradykardie kann gesprochen werden, wenn die HF in Ruhe unter 60 Schläge pro Minute fällt, von einer Tachykardie bei einer HF in Ruhe von 120 oder mehr Schlägen pro Minute [4].

Das physiologische HMV eines gesunden Erwachsenen liegt bei etwa 4,5 l/min bis 5 l/min [2]. Durch verschiedene Erkrankungen kann es bei gleichbleibender HF und gleichem mittleren aortalen Druck erhöht oder verringert sein. So kann eine Erkrankung der Herzklappen, wie z.B. eine Aortenklappenstenose oder eine verringerte Pumpleistung des Herzens ursächlich für ein verringertes HMV von beispielsweise 2 l/min bis 3 l/min sein [24,27]. Ein erhöhtes HMV kann bei Schilddrüsen-Überfunktion (Hyperthyreose) auftreten [48,60]. Weiterhin kann sich der Blutdruck, insbesondere der mittlere Aortendruck (engl. mean aortic pressure, MAP) eines Patienten entsprechend der Belastungssituation ändern oder sogar chronisch erhöht (Hypertonie) oder verringert (Hypotonie) sein.

Aus den umfangreichen Belastungssituationen, die physiologisch oder pathophysiologisch im Leben eines Patienten auftreten können, werden im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Prüfparameter identifiziert und variiert, um die Funktion von TAVP charakterisieren zu können:

- HF: 50 Schläge pro Minute – 120 Schläge pro Minute
- HMV: 2,0 l/min – 7,0 l/min
- MAP: 80 mmHg bis 160 mmHg

Die anhand der identifizierten Prüfparameterräume konzipierten Messreihen sind in Tab. 6 zusammengefasst. Die anatomische Funktionsumgebung wird in Abschnitt 4.1.5 beschrieben.

**Tab. 6:** Prüfparameter zur hydrodynamischen Charakterisierung von Herzklappenprothesen.

| Messreihe | Systole [%] | HF [Schläge/min] | HMV [l/min] | MAP [mmHg] |
|-----------|-------------|------------------|-------------|------------|
| 1         | 35          | 70               | 2,0         | 100        |
| 2         | 35          | 70               | 3,5         | 100        |
| 3         | 35          | 70               | 5,0         | 100        |
| 4         | 35          | 70               | 7,0         | 100        |
| 5         | 35          | 50               | 5,0         | 80         |
| 6         | 35          | 50               | 5,0         | 120        |
| 7         | 35          | 50               | 5,0         | 160        |
| 8         | 35          | 70               | 5,0         | 80         |
| 9         | 35          | 70               | 5,0         | 120        |
| 10        | 35          | 70               | 5,0         | 160        |
| 11        | 35          | 120              | 5,0         | 80         |
| 12        | 35          | 120              | 5,0         | 120        |
| 13        | 35          | 120              | 5,0         | 160        |

Als Prüfmedium wird 0,9%-ige NaCl-Lösung verwendet. Die Verwendung von Wasser oder NaCl als Prüfmedium ist in der Literatur weit verbreitet wenngleich die Strömungseigenschaften dieser Lösungen nicht der des menschlichen Bluts entsprechen [116,168,182,183]. Vereinzelt werden auch Wasser-Glycerin- oder NaCl-Glycerin-Gemische unterschiedlicher Konzentrationen als Testfluid eingesetzt, deren Viskosität der menschlichen Bluts entsprechen soll [176,184,185]. Die Abbildung der Strömungseigenschaften des Bluts sowie die Entwicklung derartiger Prüfmedien ist jedoch sehr aufwändig und alleinstehend Gegenstand umfangreicher Publikationen oder Dissertationen [186,187]. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Viskosität des Prüfmediums nur einen geringen Einfluss auf die systolischen hydrodynamischen Kennwerte von Herzklappenprothesen hat [188,189]. Die Regurgitation kann jedoch durch die geringere Viskosität von NaCl erhöht sein im Vergleich zu mit Blutersatzflüssigkeit getesteten TAVP [188,189].

Darüber hinaus sorgt die Glycerin-Komponente dieser Prüfmedien für eine starke, oftmals nicht wieder behebbare Verunreinigung des Prüfsystems sowie des Prüfobjekts, was bei der Verwendung einfacher Medien nicht der Fall ist. Aus diesen Gründen wird die Verwendung von 0,9%-iger NaCl-Lösung als Prüfmedium im Rahmen dieser Arbeit als angemessen betrachtet.

#### 4.1.3 Wichtige Kennwerte für die Beschreibung der hydrodynamischen Leistung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen

Es existiert eine Vielzahl von Kennwerten, die die hydrodynamische Leistung von TAVP beschreiben können. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden insbesondere die EOA sowie die Regurgitation betrachtet und nachfolgend beschrieben.

##### **Effektive Klappenöffnungsfläche**

Die EOA [cm<sup>2</sup>] ergibt sich entsprechend Gleichung (7) aus dem Effektivwert des Vorwärtsflusses  $q_{vRMS}$  [ml/s], der mittleren Druckdifferenz  $\Delta p$  [mmHg], gemessen in der Phase des Vorwärtsflusses und der Dichte  $\rho$  der Prüfflüssigkeit [g/cm<sup>3</sup>]. Dabei ist zu beachten, dass der Faktor 51,6 nicht dimensionslos ist, weshalb für die Berechnung von Gleichung (7) zwingend die angegebenen Einheiten zu verwenden sind [10].

$$EOA = \frac{q_{vRMS}}{51,6 \times \sqrt{\frac{\Delta p}{\rho}}} \quad (7)$$

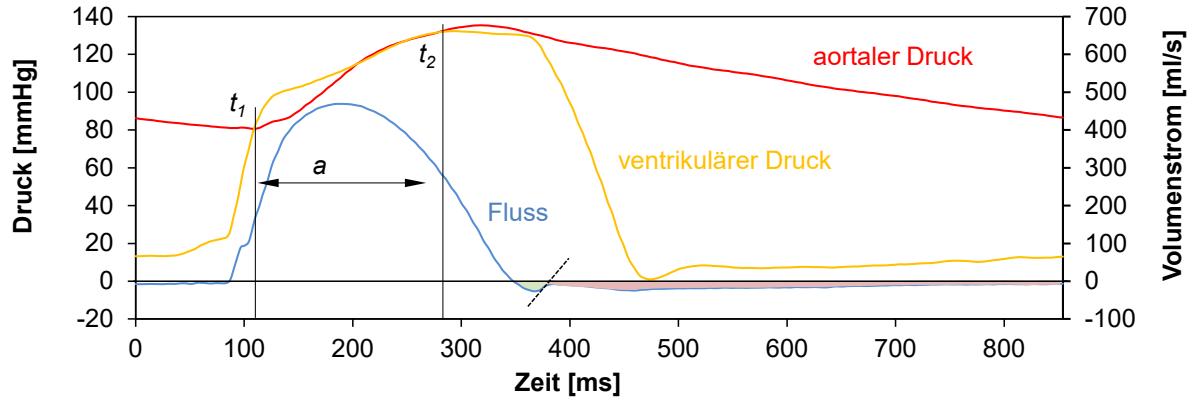
Der in Gleichung (7) verwendete Effektivwert des Vorwärtsflusses  $q_{vRMS}$  ergibt sich entsprechend Gleichung (8) aus dem zum Zeitpunkt  $t$  gemessenen Volumenstrom  $q(t)$  innerhalb der Zeitspanne des Beginns ( $t_1$ ) und des Endes des Vorwärtsflusses ( $t_2$ ). Wie in Abb. 17 dargestellt, überschreitet zum Zeitpunkt  $t_1$  der Druck in der linken Herzkammer den Aortendruck. Dies führt zur Öffnung der Aortenklappe und markiert somit den Beginn des positiven Druckbereichs (a). Im Punkt  $t_2$  unterschreitet der Druck in der linken Herzkammer den Aortendruck, wodurch es zum Verschluss der Aortenklappe kommt.

$$q_{vRMS} = \sqrt{\frac{\int_{t_2}^{t_1} q(t)^2 dt}{t_2 - t_1}} \quad (8)$$

##### **Regurgitation**

Die Regurgitation ist Ausdruck für das Regurgitationsvolumen und bezeichnet das während eines Herzzyklus in retrograder Richtung durch den Herzklappenersatz fließende Flüssigkeitsvolumen [10]. Es wird durch die Summe aus Schließ- und Leckvolumen gebildet, wobei das Leckvolumen dabei weiter in das transvalvuläre Leckvolumen durch die TAVP hindurch und das paravalvuläre Leckvolumen zwischen aortaler Gefäßwand und TAVP unterteilt wird.

Als Schließvolumen wird der Anteil des Rückstromvolumens bezeichnet, der sich aus der Dynamik des Schließvorgangs der Klappen während eines einzigen Herzzyklus ergibt. Es kann als eine technische Kennzahl für die jeweilige TAVP angesehen werden während das Leckvolumen auch von weiteren Faktoren, wie z.B. dem Sitz der TAVP im aortalen Annulus abhängt. Die Abgrenzung zwischen Schließ- und Leckvolumen ist in Abb. 17 veranschaulicht.



**Abb. 17:** Schematische Darstellung eines Herzzyklus während der hydrodynamischen Charakterisierung von TAVP; Bereich a beschreibt den Bereich der positiven Druckdifferenz zwischen ventrikulärem und aortalem Druck ( $t_1$  bis  $t_2$ ); die blaue Kurve des Flusses kann im negativen Bereich in das Schließ- (grün) sowie Leckvolumen (rot) durch Anlegen einer Tangente unterteilt werden, modifiziert nach [10].

Die Regurgitationsfraktion ist der prozentuale Anteil des Regurgitationsvolumens am Vorwärtsfluss. Für die EOA sowie die Regurgitationsfraktion existieren normative Grenzwerte bzw. Mindestanforderungen, die im Rahmen der Zulassung neuartiger TAVP eingehalten werden müssen. Diese Grenzwerte sind abhängig vom jeweiligen Ziel-Implantationsdurchmesser bzw. der TAVP-Größe und in Tab. 7 dargestellt.

**Tab. 7:** Mindestanforderung an die Leistung einer TAVP nach [10].

| Parameter   | Durchmesser der entfalteten Klappe<br>an der Implantationsstelle [mm] |      |      |      |      |      |      |      |
|---|---|------|------|------|------|------|------|------|
|   | 17  | 19   | 21   | 23   | 25   | 27   | 29   | 31   |
| EOA [cm <sup>2</sup> ] mindestens                                 | 0,7   | 0,85 | 1,05 | 1,25 | 1,45 | 1,70 | 1,95 | 2,25 |
| Regurgitationsfraktion<br>(% des Vorwärtsflussvolumens) höchstens | 15  | 15   | 20   | 20   | 20   | 20   | 25   | 25   |

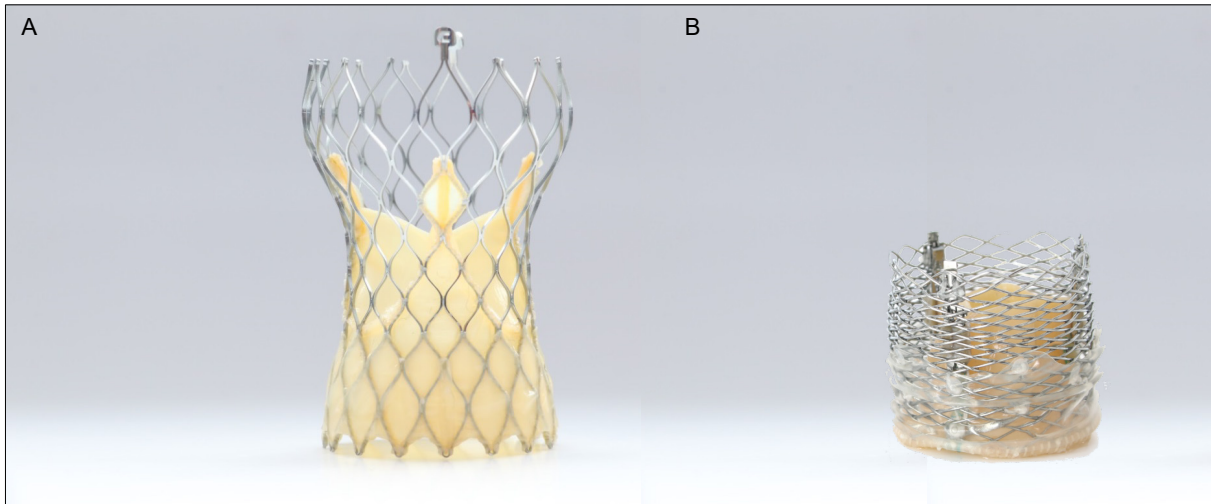
Weitere wichtige Kennwerte zur Beurteilung der hydrodynamischen Leistung von TAVP sind:

- Mittlere systolische Druckdifferenz über die Herzklappenprothese [mmHg],
- Mittlere diastolische Druckdifferenz über die Herzklappenprothese [mmHg],
- Maximaler aortaler Druck [mmHg],
- Minimaler aortaler Druck [mmHg],
- Maximaler ventrikulärer Druck [mmHg],
- Minimaler ventrikulärer Druck [mmHg],
- Mittlerer Volumenstrom durch die Herzklappenprothese [ml/s],
- Effektivwert des Vorwärtsflusses  $q_{VRMS}$  in [ml/s]

Für diese Kennwerte existieren innerhalb der Norm keine Grenzwerte oder Mindestanforderungen, dennoch werden sie zur hydrodynamischen Beurteilung von TAVP herangezogen.

#### 4.1.4 Untersuchte Transkatheter-Aortenklappenprothesen

Die erarbeiteten Prüfmethoden werden exemplarisch für die hydrodynamische Charakterisierung von zwei verschiedenen TAVP angewendet. Zum einen wird die *Evolut PRO* Bioprothese der Größe 29 mm (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), zum anderen die *Lotus Valve* der Größe 23 mm (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) untersucht, vgl. Abb. 18.



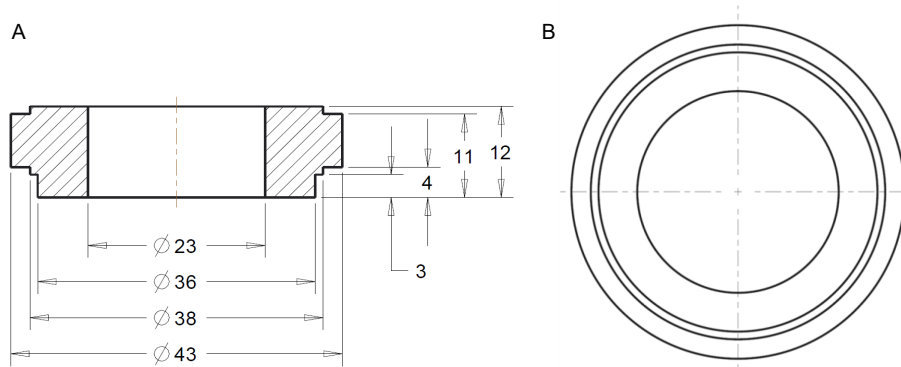
**Abb. 18:** *Evolut PRO* Bioprothese (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) (A) vs. *Lotus Valve* (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) (B).

Die *Evolut PRO* Bioprothese besteht aus einem selbstexpandierenden Stent aus NiTi sowie Klappentaschen aus porcinem Perikard. Darüber hinaus ist am einflussseitigen Ende auf der abluminalen Seite ein Skirt ebenfalls aus porcinem Perikard angebracht, um PVR zu reduzieren. Der Ziel-Implantationsdurchmesser für die *Evolut PRO* Bioprothese liegt zwischen 23 mm und 26 mm. Der Stent der *Lotus Valve* besteht aus einem geflochtenen NiTi-Drahtgerüst, welches durch mechanische Expansion freigesetzt wird. Die Klappentaschen bestehen aus bovinem Perikard, der abluminale Skirt aus PET. Der Ziel-Implantationsdurchmesser der *Lotus Valve* liegt zwischen 20 mm und 23 mm.

Mit der *Evolut PRO* Bioprothese werden insgesamt drei Messreihen durchgeführt. Für jede Messreihe wird die *Evolut PRO* Bioprothese nach Herstellerangaben (engl. instructions for use, IFU) im Eiswasser in das zugehörige Enveo R Delivery Catheter System geladen und bei 37°C in das entsprechende Annulusmodell freigesetzt. Dies ist aufgrund des mechanischen Freisetzungsprinzips der *Lotus Valve* nicht möglich, da der Verschlussmechanismus während der Dilatation des Stents schließt und nicht wieder zu öffnen ist. Es stehen zwei *Lotus Valve* TAVP zur Verfügung, die für die jeweils erste Messung entsprechend der IFU in ein Annulusmodell implantiert werden. Anschließend kann die *Lotus Valve* nur noch von Hand in weitere Annulusmodelle gesetzt werden. Von jeder Messung (1 – 13, vgl. Tab. 6) werden  $n = 10$  Schlagzyklen aufgenommen. Es ergibt sich also eine Stichprobengröße von jeweils  $n = 30$  Schlagzyklen für die *Evolut PRO* Bioprothese bzw.  $n = 20$  für die *Lotus Valve*.

#### 4.1.5 Modelle der Ziel-Implantationsumgebung für die hydrodynamische Charakterisierung von TAVP

Für die hydrodynamische Charakterisierung der TAVP werden Modelle des aortalen Annulus in Form von glatten, kreisrunden Silikonringen (Sylgard 184 Silicone Elastomer, Dow Corning, Midland, MI, USA) eingesetzt, vgl. Abb. 19.



**Abb. 19:** Beispielhafte technische Zeichnung eines Silikonmodells des aortalen Annulus mit einem Innendurchmesser von 23 mm zur hydromechanischen Charakterisierung von TAVP im Querschnitt (A) und in der Draufsicht (B).

Der Innendurchmesser der Modelle wird dabei so gewählt, dass die TAVP jeweils in ihren beiden Grenzbereichen untersucht werden. D.h. die *Evolut PRO* Bioprothese wird bei einem Durchmesser des Annulusmodells von 23 mm sowie 26 mm und die *Lotus Valve* bei einem Innendurchmesser von 20 mm sowie 23 mm untersucht.

#### 4.2 Entwicklung einer Methode zur Untersuchung des Öffnungs- und Schließverhaltens von Transkatheter-Aortenklappenprothesen mit Hilfe von High-Speed-Kinematografie

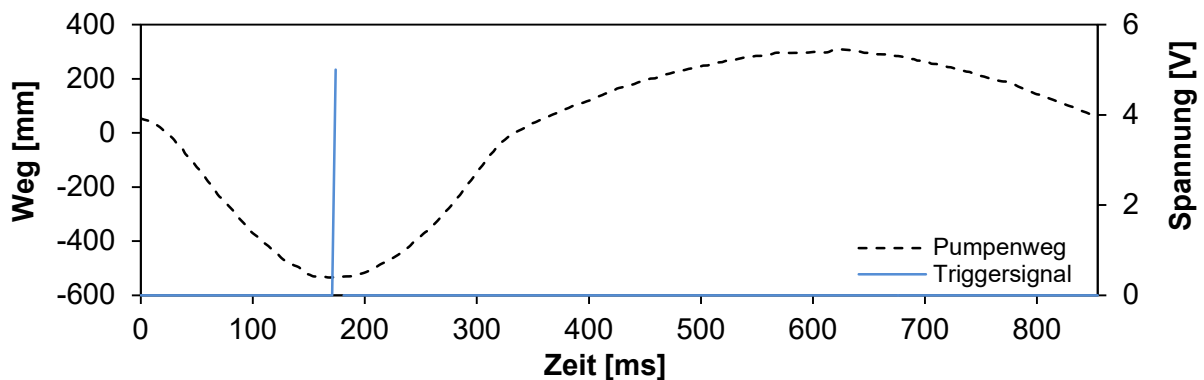
Im Rahmen der hydrodynamischen Charakterisierung von TAVP ist die Bewertung des Öffnungs- und Schließverhaltens von großer Wichtigkeit, da hierdurch Rückschlüsse auf eventuell auftretende Regurgitationen aufgrund eines ungleichförmigen Klappenschlusses oder einer starken Verformung der TAVP im aortalen Annulus gezogen werden können.

Es wird daher ein Messverfahren entwickelt, das Öffnungs- und Schließverhalten zu jedem Zeitpunkt des Herzzyklus analysieren zu können. Zu diesem Zweck wird ein High-Speed-Kamera System (CR600x2, Optronis, Kehl, Deutschland) am Pulse Duplicator System installiert, sodass die sich öffnende und schließende TAVP von distaler Seite aus, d.h. aus aortaler Sicht, beobachtet werden kann. Wichtige Entscheidungspunkte zur Beurteilung des Öffnungs- und Schließverhaltens ist die vollständig geöffnete bzw. vollständig geschlossene TAVP.

Während eines Pumpzyklus gibt der Controller der Hubkolbenpumpe ein Signal (5 V, Transistor-Transistor-Logik Signal, TTL, rechteckig) zur Triggerung, d.h. zum Start einer Video-

aufnahme aus. Bei Kenntnis des Ausgabezeitpunktes kann im Rahmen der Auswertung der High-Speed-Videos jedem Zeitpunkt des Zyklus ein Bild zugeordnet werden.

Zur Identifikation des Ausgabezeitpunktes des TTL-Signals wird ein Oszilloskop (MSO4024 Ultravision, 4 Kanal, 200 MHz 4GSa/s, Rigol, Beaverton, OR, USA) zwischen den Controller der Hubkolbenpumpe und den Auswerterechner geschaltet und das entsprechende Signal abgegriffen. Der Zeitpunkt der ansteigenden Flanke des rechteckigen Triggersignals wird bei  $t_s = 167$  ms detektiert, vgl. Abb. 20. Das Triggersignal wird im negativen Maximum des Pumpenwegs ausgegeben.



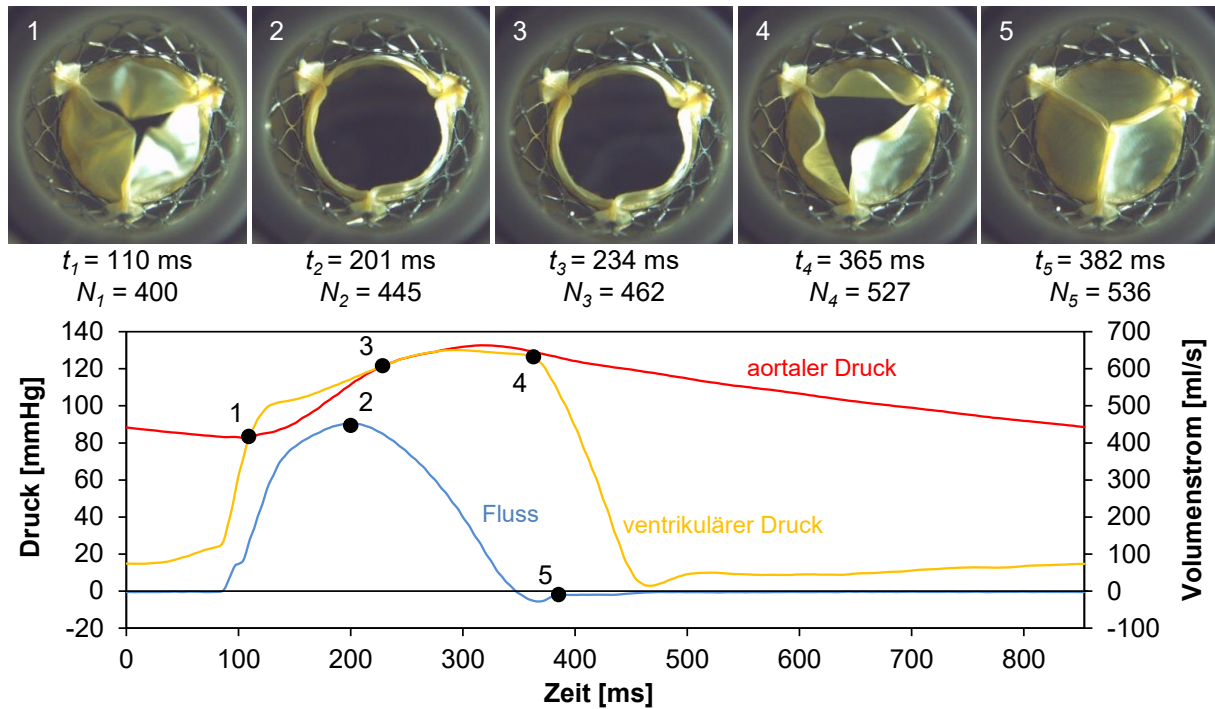
**Abb. 20:** Wegsignal der Hubkolbenpumpe sowie Triggersignal der Hubkolbenpumpe während eines Pumpzyklus des Pulse Duplicator Systems zur Veranschaulichung des Zeitpunktes an welchem das Triggersignal des Pumpencontrollers gesendet wird, um eine High-Speed-Videoaufnahme zu starten.

Für die Zuordnung von Einzelbildern zu entsprechenden Punkten eines Schlagzyklus einer TAVP im Pulse Duplicator System werden charakteristische Punkte in den Druck- und Volumenstrom-Kennlinien identifiziert. Nachfolgend wird diese Einteilung sowie die Zuordnung von Einzelbildern zu diesen charakteristischen Punkten am Beispiel einer Messung mit der *Evolut PRO* Bioprothese (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) bei folgenden Prüfbedingungen erläutert:

- |                      |               |        |            |
|----------------------|---------------|--------|------------|
| ▪ Dauer der Systole: | 35% $\pm$ 2%, | ▪ HMV: | 5,0 l/min, |
| ▪ Herzfrequenz:      | 50 bpm,       | ▪ MAP: | 80 mmHg.   |

Die charakteristische Bildsequenz im Druck-Volumenstrom-Diagramm ist in Abb. 21 dargestellt. Punkt 1 bei  $t_1$  beschreibt den Zeitpunkt, an dem der ventrikuläre Druck den aortalen Druck überschreitet. An diesem Punkt beginnt der Öffnungsvorgang der TAVP. An Punkt 2 bei  $t_2$  ist der Volumenstrom durch die TAVP maximal und die TAVP maximal geöffnet. Zum Zeitpunkt 3 bei  $t_3$  sinkt der ventrikuläre Druck unter den aortalen Druck. Der Schließvorgang der Herzklappenprothese beginnt. Am Punkt 4 bei  $t_4$  sinkt der ventrikuläre Druck drastisch und die Druckdifferenz zwischen Aorta und Ventrikel baut sich auf. Punkt 5 bei  $t_5$  beschreibt das Ende des Schließvolumens und kennzeichnet gleichzeitig das Ende der Systole des Herzzyklus. Der negative Volumenstrom, der von hier an gemessen wird, entspricht dem Leckvolumen der TAVP.





**Abb. 21:** Darstellung eines Pumpzyklus einer TAVP; am Punkt 1 überschreitet der ventrikuläre den aortalen Druck und die Klappe öffnet, Punkt 2 beschreibt den maximalen Volumenstrom durch die Klappe, bis zum Punkt 3 ist die Klappe geöffnet, sie schließt wenn der ventrikuläre Druck unter den aortalen Druck sinkt, Punkt 4 beschreibt den Punkt an dem der ventrikuläre Druck drastisch sinkt, Punkt 5 markiert den Endpunkt des Schließvolumens.

Um den Schlagzyklus einer TAVP mit ausreichender Genauigkeit auflösen zu können, werden jeweils drei Zyklen mit einer Bildwiederholrate von 500 fps aufgenommen. Für die Auswertung werden mit Hilfe der zugehörigen Kamera-Software (TimeBench, Optronis, Kehl, Deutschland) Bilder des High-Speed Videos als Einzelbildserie exportiert, anschließend kann die zu den charakteristischen Zeitpunkten gehörende Bildsequenz berechnet werden. Ein gemessener Zyklus dauert  $t_Z = 1195$  ms. Die Zeit von der ansteigenden Flanke des Triggersignals  $t_S$  bis zum Ende des Zyklus  $t_E$  beträgt nach Gleichung (9) 965 ms.

$$t_E = t_Z - t_S = 1195 \text{ ms} - 230 \text{ ms} = 965 \text{ ms} \quad (9)$$

Die Aufnahmezeit der High-Speed-Kamera entspricht einer Aufnahme von  $X = 0,5$  Bildern pro Millisekunde. Demnach kann die Anzahl der Bilder bis zum Ende des Zyklus  $N_E$  nach Gleichung (10) berechnet werden.

$$N_E = t_E \cdot X = 965 \text{ ms} \cdot 0,5 \text{ Bilder/ms} = 482,5 \text{ Bilder} \quad (10)$$

Zur Berechnung der richtigen Bildnummer  $N_i$  für jeden Punkt 1 bis 5 werden die Zeitpunkte  $t_i$  bis  $t_5$  in den Datenreihen der Druck-Volumenstrom-Kennlinien identifiziert und anschließend nach Gleichung (11) mit der Bildwiederholrate  $X$  multipliziert sowie zu  $N_E$  addiert.

$$N_i = t_i \cdot X + N_E, i = 1, \dots, 5 \quad (11)$$

Abb. 21 veranschaulicht die berechnete Bildsequenz zusammen mit den charakteristischen Punkten im Druck-Volumenstrom-Diagramm beispielhaft für diesen einzelnen Prüfparametersatz.

Das entwickelte optische Messverfahren ermöglicht eine Beurteilung der Klappenfunktion bzw. des Klappenstatus zu jedem Zeitpunkt des Herzzyklus. Die beschriebene Auswertung wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit analog für jeden weiteren Prüfparametersatz (vgl. Abschnitt 4.1.2) angewendet, da sich die Dauer eines Herzzyklus und der damit verbundene Zeitpunkt des Triggersignals nach der jeweiligen Prüffrequenz (Herzfrequenz) richten. Auf diese Weise kann das Öffnungs- und Schließverhalten einer TAVP unter verschiedenen Belastungssituationen dargestellt und beurteilt werden.

#### **4.3 Vergleichende Analyse der hydrodynamischen Eigenschaften verschiedener Transkatheter-Aortenklappenprothesen unter pulsatilen Flussbedingungen**

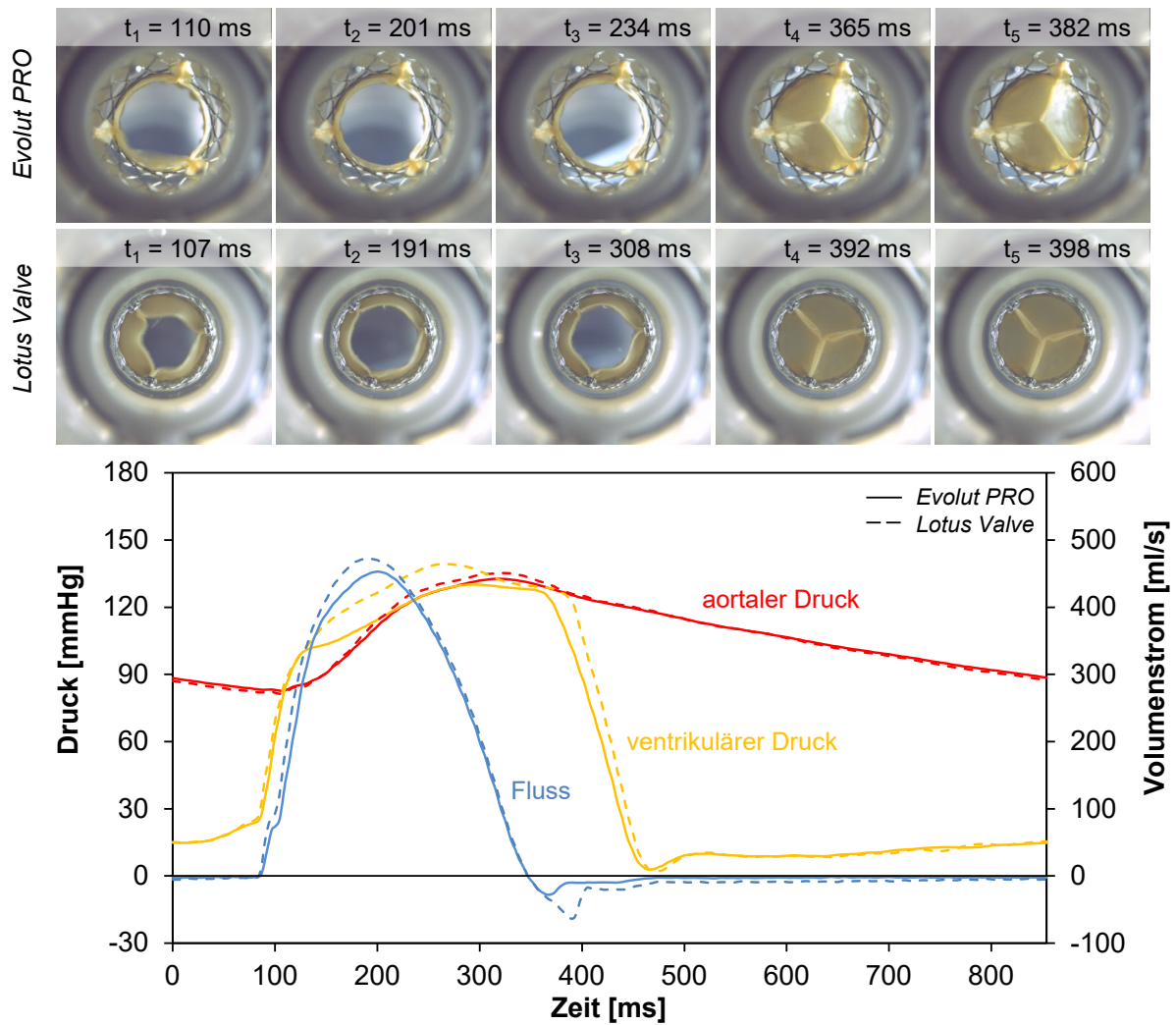
Im Folgenden werden die erarbeiteten Prüfmethoden zur Analyse der hydrodynamischen Kennwerte sowie zur Beurteilung des Öffnungs- und Schließverhaltens angewendet, um eine vergleichende Untersuchung von klinisch etablierten TAVP durchzuführen. Das Ziel dieser Untersuchungen ist die Erstellung eines sogenannten Benchmarks, um die Stärken und Schwächen der jeweiligen TAVP in Abhängigkeit der Physiologie sowie Pathophysiologie des Patienten in kontrollierten *in vitro* Bedingungen zu beschreiben. Die Ergebnisse derartiger Benchmarks liefern den interventionellen Kardiologen zusätzliche Informationen für die Auswahl der geeigneten TAVP für den individuellen Patienten, was zur Verbesserung der Sicherheit und Effizienz der TAVI im Ganzen führen kann.

##### **4.3.1 Untersuchung des Öffnungs- und Schließverhaltens von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit der Belastungssituation**

Unabhängig der gewählten Prüfparameter zeigen beide untersuchten TAVP ein gleichmäßiges Öffnungs- und Schließverhalten in den jeweiligen Implantationsdurchmessern. Abb. 22 zeigt exemplarisch die Druck-Volumenstrom-Kennlinien der *Evolut PRO* Bioprothese sowie der *Lotus Valve* bei einem Implantationsdurchmesser von 23 mm sowie einem HMV von 5 l/min (vgl. Messreihe 3, Tab. 6).

Es zeigt sich ein leicht erhöhtes Schließvolumen sowie eine längere Schließzeit für die *Lotus Valve* im Vergleich zur *Evolut PRO* Bioprothese. Darüber hinaus lassen sich im Öffnungs- und Schließverhalten keine Besonderheiten zwischen den beiden Klappentypen erkennen.

Je nach HF ändert sich die Dauer eines Zyklus, was insbesondere bei einer HF von 120 Schlägen/min in kürzeren Zykluszeiten mit den daraus resultierenden kürzeren Öffnungs- und Schließzeiten resultiert. Darüber hinaus sind keine Auffälligkeiten im Öffnungs- und Schließverhalten der beiden TAVP zu erkennen. Im Moment des Klappenschlusses bildet sich in jeder Messung eine vollständige Koaptationsfläche aus. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die darüber hinaus gemessene Regurgitation vollständig paravalvulär ist.



**Abb. 22:** Öffnungs- und Schließverhalten sowie Druck-Volumenstrom-Kennlinien von *Evolut PRO* Bioprothese vs. *Lotus Valve* bei einem Implantationsdurchmesser von 23 mm und einem Herzminutenvolumen von 5 l/min (Prüfparameter vgl. Messreihe 3, Tab. 6), dargestellt sind Mittelwertkurven aus  $n = 30$  (*Evolut PRO*) bzw.  $n = 20$  (*Lotus Valve*) Zyklen.

Da das Öffnungs- und Schließverhalten unauffällig, d.h. sehr gleichmäßig, ist, wird auf eine weitere Darstellung von Druck-Volumenstrom-Kennlinien sowie Einzelbildern der High-Speed-Videoaufnahmen verzichtet.

#### 4.3.2 Einfluss des Herzminutenvolumens auf die hydrodynamischen Eigenschaften von Transkatheter-Aortenklappenprothesen

Die physiologischen und pathophysiologischen Belastungssituationen, die im Abschnitt 4.1.2 zu Prüfparametern definiert wurden, werden im Folgenden genutzt, um den Einfluss des HMV auf die hydrodynamische Leistung einer TAVP zu untersuchen. Hierfür wird das HMV als Prüfparameter im hydrodynamischen Kreislaufmodell zwischen 2,0 l/min, 3,5 l/min, 5 l/min und 7 l/min variiert. Die Variation des HMV erfolgt dabei durch die Variation des SV der Hubkolbenpumpe bei Regelung des MAP auf 100 mmHg. Die Dauer der Systole beträgt jeweils 35% des gesamten Herzzyklus. Die HF wird ebenfalls bei 70 Schlägen pro Minute konstant gehalten.

Die beiden, unter Abschnitt 4.1.4 beschriebenen, TAVP werden exemplarisch zur Erprobung der Messmethode untersucht. Die *Lotus Valve* wird in einem Implantationsdurchmesser von 20 mm sowie 23 mm, die *Evolut PRO* Bioprothese in 23 mm sowie 26 mm untersucht. Die beiden Prothesen können daher in einem Implantationsdurchmesser von 23 mm miteinander verglichen werden, wenngleich die *Lotus Valve* dabei in ihrem maximal, die *Evolut PRO* Bioprothese in ihrem minimal zulässigen Durchmesser arbeitet.

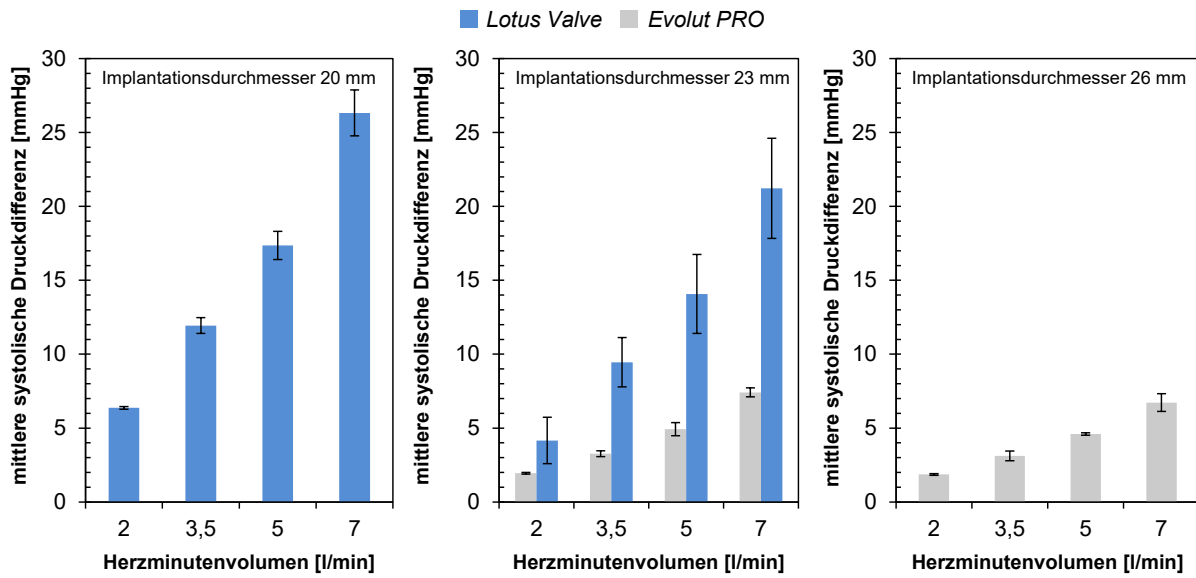
Das hydrodynamische Kreislaufmodell arbeitet reproduzierbar. Das jeweilige HMV kann mit einer Genauigkeit von  $\pm 0,01$  l/min eingestellt werden. Zur Beurteilung der hydrodynamischen Leistung der beiden klinisch etablierten TAVP werden die folgenden hydrodynamischen Kennwerte ausgewertet:

- Mittlere systolische Druckdifferenz
- Regurgitation (Schließ- und Leckvolumen)
- EOA
- Regurgitationsfraktion

Grundsätzlich kann bei den TAVP in beiden Implantationsdurchmessern nur ein geringer Unterschied für die mittlere systolische Druckdifferenz festgestellt werden. Es zeigt sich eine gleichmäßige Zunahme der Druckdifferenz mit steigendem HMV, vgl. Abb. 23. Da das HMV bei konstanter HF ausschließlich durch eine Vergrößerung des SV realisiert wird, resultiert der Anstieg der systolischen Druckdifferenz aus der größeren Menge geförderten Fluids bei konstanter Zykluszeit und demnach aus der Geschwindigkeit des Testfluids. Die mittlere systolische Druckdifferenz *in vivo* entspricht demnach der Arbeit, die der Ventrikel für die Förderung des Blutes während der Systole leisten muss.

Die Standardabweichung der Messungen der *Lotus Valve* nimmt von  $\pm 0,78$  mmHg bei einem Implantationsdurchmesser von 23 mm auf  $\pm 2,33$  mmHg bei einem Durchmesser von 26 mm zu (jeweils  $n = 80$ ). Der Grund hierfür könnte in der Art der Implantation der *Lotus Valve* liegen. Begründet durch das mechanische Freisetzungsprinzip kann die *Lotus Valve* nur einmalig nach IFU freigesetzt werden, da dann der Verschlussmechanismus schließt und nicht wieder zu öffnen ist. Anschließend kann die TAVP nur im dilatierten Zustand von Hand in weitere Annulusmodelle eingesetzt werden. Eine gleichmäßige, reproduzierbare Implan-

tion ist so schwierig, da sich die geflochtene Stentstruktur in sich verschiebt, wenn die TAVP in dem Annulusmodell platziert wird. Wenn eine TAVP, wie die *Evolut PRO* Bioprothese, wiederholt vollständig in ein Catheter Delivery System geladen und anschließend gleichmäßig in dem Annulusmodell implantiert werden kann, ist auch die Standardabweichung in beiden Implantationsdurchmessern vergleichbar. Für die *Evolut PRO* Bioprothese liegt die Standardabweichung bei einem Implantationsdurchmesser von 23 mm bei  $\pm 0,08$  mmHg bzw.  $\pm 0,27$  mmHg bei 26 mm (jeweils  $n = 120$ ).



**Abb. 23:** Mittlere systolische Druckdifferenz über die geöffnete TAVP von *Lotus Valve* vs. *Evolut PRO* Bioprothese in Abhängigkeit des Herzminutenvolumens, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 20$  Zyklen (*Lotus Valve*) bzw.  $n = 30$  Zyklen (*Evolut PRO* Bioprothese).

Vergleichbare Ergebnisse für andere TAVP werden auch von Rahmani *et al.*, Kütting *et al.* sowie Zenses *et al.* erzielt [116,183,190]. In allen drei Arbeiten wird die Core Valve TAVP (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), ein Vorgängermodell der in dieser Arbeit untersuchten *Evolut PRO* Bioprothese, untersucht. Die Ergebnisse sind jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da jeweils andere Annulus- oder Aortenwurzel-Modelle verwendet wurden. So arbeiten Rahmani *et al.* mit einem Modell der gesamten Aortenwurzel mit integrierten Klappentaschen aus Silikon und Kütting *et al.* mit einem Modell der Aortenwurzel, deren Querschnitt oval verformt ist. Zenses *et al.* untersuchten den Einfluss der valve-in-valve Prozedur, d.h. der Implantation einer TAVP in eine chirurgisch implantierbare Aortenklappenprothese, auf die Hydrodynamik der TAVP.

Rahmani *et al.* geben für eine Messsequenz von 2 l/min bis 7 l/min (1 l/min Inkremente) eine mittlere systolische Druckdifferenz von 14,4 mmHg bei einem Implantationsdurchmesser von 21 mm, 12,2 mmHg bei  $\varnothing$  23 mm sowie 15,2 mmHg bei  $\varnothing$  27 mm an [116]. Im Vergleich dazu beträgt die gemessene über alle Messungen gemittelte systolische Druckdifferenz der *Lotus Valve* 15,50 mmHg  $\pm$  0,78 mmHg bei einem Implantationsdurchmesser von 20 mm bzw. 12,23 mmHg  $\pm$  2,33 mmHg bei  $\varnothing$  23 mm (jeweils  $n = 80$ ). Für die *Evolut PRO* Biopro-

these werden  $4,38 \text{ mmHg} \pm 0,08 \text{ mmHg}$  bei  $\varnothing 23 \text{ mm}$  bzw.  $4,08 \text{ mmHg} \pm 0,27 \text{ mmHg}$  bei  $\varnothing 26 \text{ mm}$  gemessen ( $n = 120$ ).

Für die selbstexpandierende Core Vale TAVP liegen die Ergebnisse der mittleren systolischen Druckdifferenz von Rahmani *et al.* etwa  $10 \text{ mmHg}$  über den Ergebnissen der in dieser Arbeit durchgeführten Messungen mit der *Evolut PRO* Bioprothese. Durch die verwendeten Silikon-Klappentaschen in dem Aortenwurzel-Modell nach Rahmani *et al.* verringert sich wahrscheinlich der Querschnitt der implantierten TAVP, was jedoch innerhalb der Publikation nicht weiter beschrieben wird. Diese Querschnittsverringering führt zu einer Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit und somit zu einer Druckerhöhung.

Zenses *et al.* haben für die Core Valve eine mittlere systolische Druckdifferenz von  $8 \text{ mmHg}$  bis  $18 \text{ mmHg}$  gemessen. Dabei wurde die Prothese in verschiedenen chirurgisch implantierbaren Herzklappenprothesen (valve-in-valve) sowie in verschiedenen hydrodynamischen Bedingungen untersucht (HMV:  $3,5 \text{ l/min}$ ,  $5 \text{ l/min}$ ,  $6,5 \text{ l/min}$ , MAP:  $100 \text{ mmHg}$ ,  $160 \text{ mmHg}$ , HF:  $70 \text{ Schläge/min}$ ) [190]. Auch hier kann aufgrund des valve-in-valve Implantationsverfahrens eine Verringerung des Durchmessers und somit eine Erhöhung des Strömungswiderstands auftreten, was jedoch in der Arbeit nicht weiter thematisiert wird. Es wird nur ein Implantationsdurchmesser von  $23 \text{ mm}$  bzw.  $26 \text{ mm}$  angegeben [190].

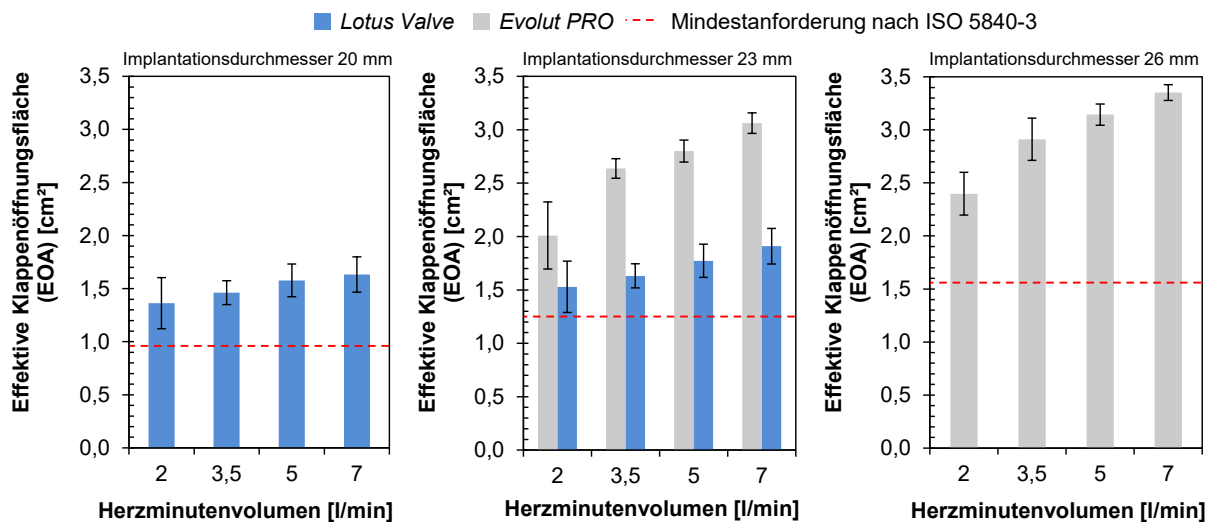
Kuetting *et al.* untersuchten die Core Valve Prothese in Modellen der Aortenwurzel mit verschieden stark ausgeprägter ovaler Verformung [183]. Als Referenz wurden Messungen in einer kreisrunden Aortenwurzel mit einem Innendurchmesser von  $26 \text{ mm}$  sowie  $29 \text{ mm}$  durchgeführt. Hier wurde eine mittlere systolische Druckdifferenz von  $4,5 \text{ mmHg}$  sowie  $6,8 \text{ mmHg}$  gemessen [183]. Diese Ergebnisse sind vergleichbar zu den in dieser Arbeit bestimmten Ergebnissen der mittleren systolischen Druckdifferenz der *Evolut PRO* Bioprothese, was dadurch begründet sein kann, dass das Aortenwurzel-Modell nach Kuetting *et al.* ebenfalls über keine integrierten Klappentaschen verfügt, sondern glatt und kreisrund ist, ähnlich wie die in dieser Arbeit verwendeten Annulusmodelle.

Für die *Lotus Valve* wird im Vergleich zur *Evolut PRO* Bioprothese eine deutlich größere mittlere systolische Druckdifferenz gemessen ( $\varnothing 20 \text{ mm}$ :  $15,50 \text{ mmHg}$  bzw.  $\varnothing 23 \text{ mm}$ :  $12,23 \text{ mmHg}$ ). Je nach HMV ist diese doppelt bis viermal so groß. Aufgrund der Tatsache, dass die *Lotus Valve* für kleinere Implantationsdurchmesser dimensioniert ist, ist die geometrische Öffnungsfläche bei maximalem Volumenstrom kleiner als bei der *Evolut PRO* Bioprothese. vgl.  $t_2$  in Abb. 21. Diese Verringerung des Strömungsquerschnitts führt wiederum zu einer Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit und somit zur Druckerhöhung. Andere Arbeiten zur *in vitro* Charakterisierung der *Lotus Valve* sind nicht bekannt.

Die EOA beider untersuchter TAVP steigt im jeweils kleineren Implantationsdurchmesser mit zunehmendem HMV von  $1,36 \text{ cm}^2 \pm 0,07 \text{ cm}^2$  auf  $1,63 \text{ cm}^2 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  bei der *Lotus Valve* (je

$n = 20$ ) bzw. von  $2,04 \text{ cm}^2 \pm 0,41 \text{ cm}^2$  auf  $3,06 \text{ cm}^2 \pm 0,11 \text{ cm}^2$  bei der *Evolut PRO* Bioprothese (je  $n = 30$ ). Im größeren Implantationsdurchmesser zeigt sich ein gleicher Trend und nur eine geringe absolute Zunahme der EOA, d.h. eine EOA von  $1,53 \text{ cm}^2 \pm 0,24 \text{ cm}^2$  auf  $1,91 \text{ cm}^2 \pm 0,17 \text{ cm}^2$  bei der *Lotus Valve* ( $n = 20$ ) sowie von  $2,40 \text{ cm}^2 \pm 0,20 \text{ cm}^2$  auf  $3,35 \text{ cm}^2 \pm 0,07 \text{ cm}^2$  ( $n = 30$ ) bei der *Evolut PRO* Bioprothese, vgl. Abb. 24.

Da die EOA nach Gleichung (9) (Abschnitt 4.1.3) mit Hilfe des Effektivwerts des Volumenstroms während der Vorwärtsflussphase, also mit dem systolischen Volumenstrom, berechnet wird, liegt auch hier die Vermutung nahe, dass die Zunahme der EOA durch die größere Menge geförderten Fluides bei steigendem HMV begründet werden kann. Der Vergleich mit den o.g. Literaturstellen zeigt ähnliche Tendenzen. So haben Rahmani *et al.* je nach Prüfbedingungen für die Core Valve Prothese eine EOA zwischen  $1,1 \text{ cm}^2$  und  $2,3 \text{ cm}^2$  gemessen [116]. Kuetting *et al.* bestimmten eine EOA von  $1,4 \text{ cm}^2$  bis  $2,4 \text{ cm}^2$  in den kreisrunden Aortenwurzel-Modellen [183]. Es zeigt sich also auch hier eine Vergleichbarkeit der Prüfmetho-



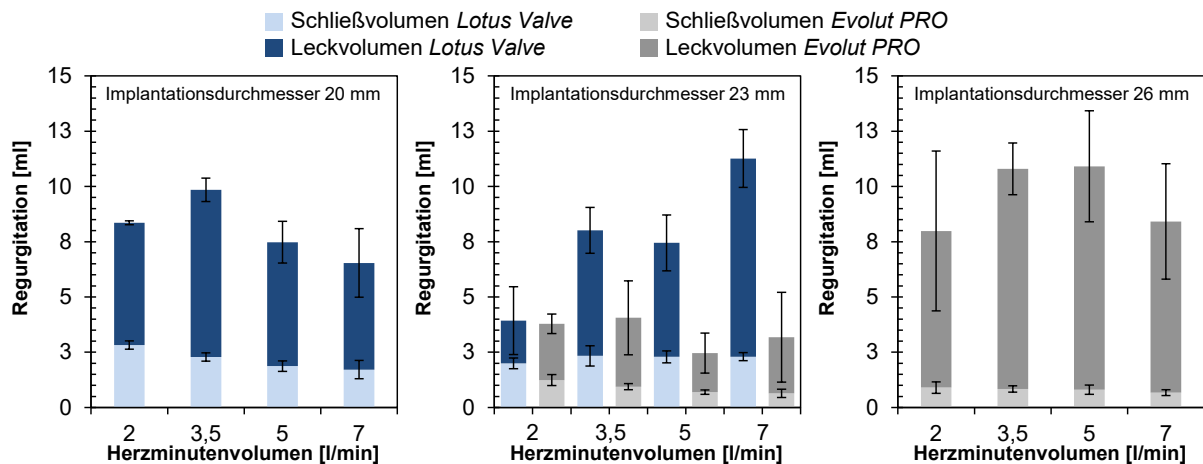
**Abb. 24:** EOA von *Lotus Valve* vs. *Evolut PRO* Bioprothese in Abhängigkeit des HMV, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 20$  Zyklen (*Lotus Valve*) bzw.  $n = 30$  Zyklen (*Evolut PRO*). Die rote gestrichelte Linie entspricht den Mindestanforderungen nach ISO 5840-3 im Bereich der jeweiligen Implantationsdurchmesser von 20 mm bis 26 mm.

Neben den erläuterten Literaturstellen existieren in der relevanten Prüfnorm ISO 5840-3 Mindestanforderungen an die EOA von TAVP bei verschiedenen Implantationsdurchmessern, die in Abb. 24 durch eine rote gestrichelte Linie dargestellt sind. Für einen Implantationsdurchmesser von 19 mm bis 21 mm liegt diese bei  $0,95 \text{ cm}^2$ , für 23 mm bei  $1,25 \text{ cm}^2$  und für den Bereich von 25 mm bis 27 mm bei  $1,58 \text{ cm}^2$ . Es zeigt sich, dass beide TAVP in den jeweiligen Implantationsdurchmessern die Mindestanforderung erfüllen können. Unterschiede in der EOA zwischen den beiden TAVP-Typen resultieren aus den verschiedenen Größen der TAVP.

Das Schließvolumen als technischer Parameter bzw. technische Eigenschaft einer TAVP ist im Rahmen der Standardabweichungen für beide untersuchten TAVP in beiden Implantati-



onsdurchmessern und unabhängig vom HMV als gleich zu betrachten, vgl. Abb. 25. Für die *Evolut PRO* Bioprothese kann ein Schließvolumen von  $0,81 \text{ ml} \pm 0,32 \text{ ml}$  gemessen werden ( $n = 120$ ). Für die *Lotus Valve* beträgt es  $2,52 \text{ ml} \pm 0,54 \text{ ml}$  ( $n = 80$ ). Obwohl die *Lotus Valve* kleiner ist als die *Evolut PRO* Bioprothese, wird ein etwa doppelt so großer retrograder Fluss benötigt, damit die TAVP vollständig schließt. Ursächlich hierfür könnte ein unterschiedliches Design des Klappenkörpers sein, was jedoch mit den zur Verfügung stehenden Messmethoden nicht weiter untersucht werden kann. Andere eigene Untersuchungen mit TAVP aus polymerem Nanofaservlies, die nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind, zeigen jedoch, dass die Geometrie des Bauchs einer Klappentasche einen entscheidenden Einfluss sowohl auf das Schließ-, als auch auf das Leckvolumen haben kann. Kuetting *et al.* geben je nach Prüfbedingung ein Schließvolumen von 3,1 ml bis 6,1 ml für die Core Valve TAVP an [183]. Andere Arbeiten weisen das Schließvolumen nicht separat aus sondern summieren es innerhalb der Gesamt-Regurgitation der jeweiligen TAVP.



**Abb. 25:** Schließ- und Leckvolumen als Bestandteile des Regurgitationsvolumens von *Lotus Valve* vs. *Evolut PRO* Bioprothese in Abhängigkeit des Herzminutenvolumens, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 20$  Zyklen (*Lotus Valve*) bzw.  $n = 30$  Zyklen (*Evolut PRO*).

Das Leckvolumen der beiden exemplarisch untersuchten TAVP zeigt keinen eindeutigen Trend innerhalb der verschiedenen Messreihen. Das geringste Leckvolumen der *Lotus Valve* beträgt  $1,93 \text{ ml} \pm 1,54 \text{ ml}$  ( $n = 20$ ) in einem Implantationsdurchmesser von 23 mm bei einem HMV von 2 l/min, das der *Evolut PRO* Bioprothese  $1,77 \text{ ml} \pm 0,90 \text{ ml}$  ( $n = 30$ ) bei einem Herzminutenvolumen von 5 l/min und einem Implantationsdurchmesser von 23 mm. Das maximale Leckvolumen der *Lotus Valve* beträgt  $8,97 \text{ ml} \pm 1,31 \text{ ml}$  ( $n = 20$ ) bei 7 l/min und einem Durchmesser von 23 mm. Für die *Evolut PRO* Bioprothese wird das maximale Leckvolumen von  $10,11 \text{ ml} \pm 2,51 \text{ ml}$  ( $n = 30$ ) bei einem Herzminutenvolumen von 5 l/min in dem größeren Implantationsdurchmesser von 26 mm gemessen.

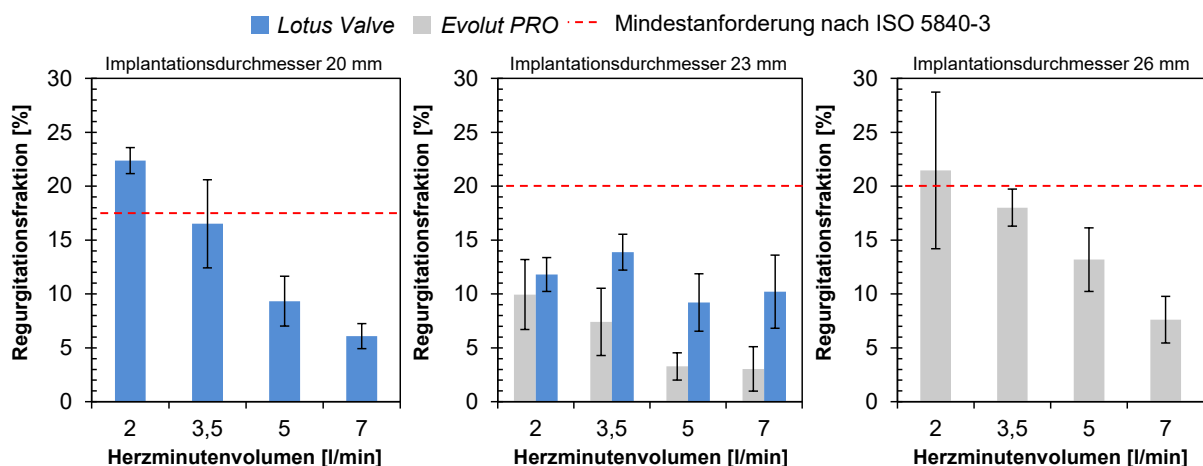
Darüber hinaus kann festgestellt werden, dass bei beiden TAVP das Leckvolumen im maximal zulässigen Implantationsdurchmesser gemessen wurde. Tendenziell erzielen somit TAVP geringere Leckagen in kleineren Durchmessern, was durch klinische und weitere *in vitro* Untersu-



chungen bestätigt werden kann [125,191–194]. Grund hierfür ist die erhöhte Radialkraft in kleinen Durchmessern, was zu einer besseren Abdichtung zur Aorta bzw. des Annulusmodells führt.

Rahmani *et al.* geben für die Core Valve TAVP je nach Implantationsdurchmesser ein Leckvolumen von 16,3 ml ( $\varnothing$  21 mm) bis 38,6 ml ( $\varnothing$  27 mm) an [116]. Nach Kuetting *et al.* variiert das Leckvolumen der Core Valve TAVP je nach Prüfbedingung und Implantationsdurchmesser zwischen 1,4 ml und 15,9 ml [183]. Das erhöhte Leckvolumen nach Rahmani *et al.* kann durch die intergrierten Silikon-Klappentaschen in dem verwendeten Aortenwurzel-Modell hervorgerufen werden, da diese Undichtigkeiten oder Spalte zwischen Aortenwurzel und TAVP provozieren, die einen diastolischen Rückstrom zwischen Gefäßwand und TAVP begünstigen. Das Leckvolumen nach Kuetting *et al.* ist als vergleichbar zu betrachten.

Für die Regurgitationsfraktion, d.h. den prozentualen Anteil des Regurgitationsvolumens vom Volumen des Vorwärtsflusses, ist für beide TAVP grundsätzlich ein abnehmender Trend mit zunehmendem HMV zu erkennen, da der Vorwärtsfluss mit zunehmendem HMV größer wird. Dies gilt jedoch nicht für die *Lotus Valve* in dem maximal zulässigen Implantationsdurchmesser von 23 mm, vgl. Abb. 26.



**Abb. 26:** Regurgitationsfraktion von *Lotus Valve* vs. *Evolut PRO* Bioprothese in Abhängigkeit des HMV, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 20$  Zyklen (*Lotus Valve*) bzw.  $n = 30$  Zyklen (*Evolut PRO*). Der rote Bereich sowie die gestrichelte Linie entsprechen den Mindestanforderungen nach ISO 5840-3 bei den jeweiligen Implantationsdurchmessern von 20 mm bis 26 mm.

Rahmani *et al.* messen für die Core Valve TAVP eine Regurgitationsfraktion von 16,3% bis 38,6% je nach Implantationsdurchmesser, Kuetting *et al.* 3,6% bis 21,6%. Weitere Arbeiten von Midha *et al.* oder Sedaghat *et al.* beschreiben eine Regurgitationsfraktion von 1,98% bis 9,0% für die Core Valve TAVP in verschiedenen valve-in-valve Modellen [177,195]. Trends in Abhängigkeit des HMV werden hier jedoch nicht ersichtlich, da der Schwerpunkt der Untersuchungen seltener in der Variation der Prüfbedingungen liegt als in der Variation des Aortenwurzel-Modells bzw. valve-in-valve Konfiguration.

Für die Regurgitationsfraktion existieren ebenfalls Mindestanforderungen in der ISO 5840-3. Für den Durchmesserbereich von 19 mm bis 21 mm beträgt diese 17,5%. Ab einem Durch-

messer von 23 mm darf die Regurgitationsfraktion höchstens 20% betragen. Die untersuchten TAVP erfüllen diese Mindestanforderung in weiten Teilen. Bei niedrigem HMV, wie z.B. 2 l/min oder auch 3,5 l/min wird der Grenzwert für einen Implantationsdurchmesser von 20 mm jedoch von der *Lotus Valve* nicht mehr erfüllt. Gleiches gilt für die *Evolut PRO* Bioprothese bei einem HMV von 2 l/min. Eine Erhöhung der Stückzahl der zu testenden TAVP könnte hier die Belastbarkeit der Ergebnisse unterstützen.

Tab. 8 fasst den Vergleich der durchgeführten Messungen mit Ergebnissen aus der Literatur zusammen. Neben den bislang für den Vergleich analysierten Quellen wird zusätzlich eine Studie von Azadani *et al.* herangezogen [182]. Hier wird die *Evolut R* TAVP (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), das direkte Vorgängermodell der *Evolut PRO* Bioprothese, bei einer HF von 70 Schlägen pro Minute, einem MAP von 100 mmHg und einem HMV von 5 l/min in verschiedenen Implantationshöhen in einem valve-in-valve Modell untersucht.

**Tab. 8:** Hydrodynamische Kennwerte verschiedener TAVP aus bekannten Literaturarbeiten im Vergleich zu eigenen Messungen; die Messungen in dieser Arbeit setzen sich aus Mittelwerten  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 80$  Messungen für die *Lotus Valve* sowie  $n = 120$  für die *Evolut PRO* Bioprothese zusammen.

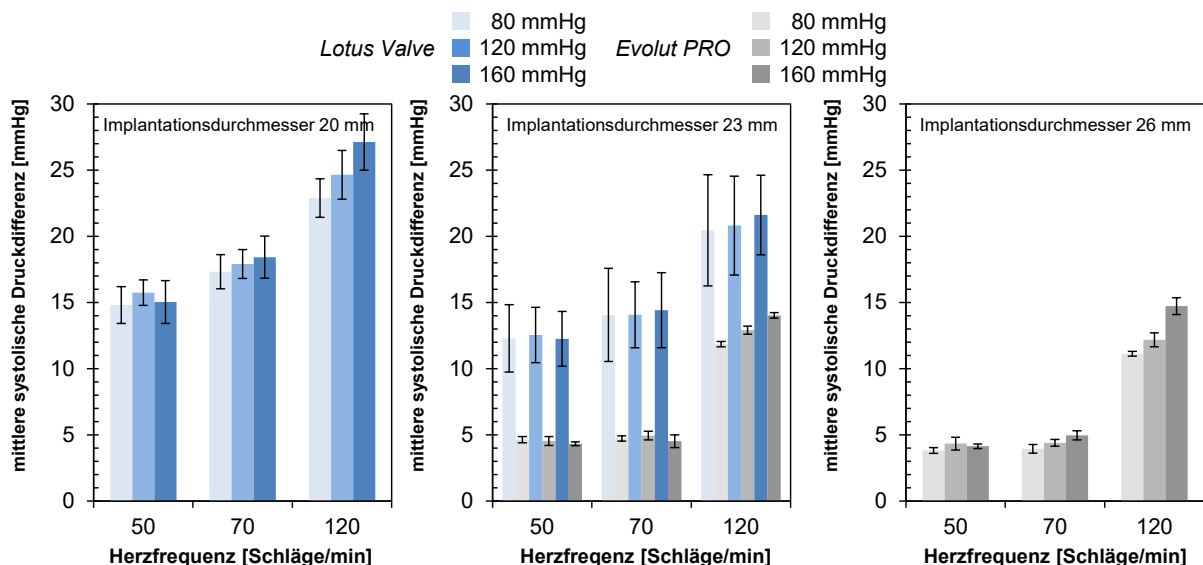
| TAVP                         |                    | Mittlere systolische Druckdifferenz [mmHg] |                 | EOA [cm <sup>2</sup> ] |                 | Regurgitationsfraktion [%] |                  |
|------------------------------|--------------------|--|-----------------|------------------------|-----------------|----------------------------|------------------|
|                              |                    | Ø 23 mm                                    | Ø 26 mm         | Ø 23 mm                | Ø 26 mm         | Ø 23 mm                    | Ø 26 mm          |
| Kaule                        | <i>Evolut PRO</i>  | 4,44 $\pm$ 2,29                            | 4,08 $\pm$ 0,27 | 2,64 $\pm$ 0,43        | 2,95 $\pm$ 0,14 | 6,40 $\pm$ 4,16            | 15,07 $\pm$ 3,52 |
| Kaule                        | <i>Lotus Valve</i> | 12,23 $\pm$ 2,33                           | n. n.           | 1,71 $\pm$ 0,17        | n. n.           | 11,28 $\pm$ 2,00           | n. n.            |
| Azadani <i>et al.</i> [182]  | <i>Evolut R</i>    | 15,0 $\pm$ 0,24                            | 11,9 $\pm$ 0,15 | 1,45 $\pm$ 0,01        | 1,63 $\pm$ 0,01 | n. n.                      | n. n.            |
| Rahmani <i>et al.</i> [116]  | Core Valve         | 12,2                                       | 15,2*           | 2,1                    | 2,3             | 35,5                       | 48,0             |
| Mida <i>et al.</i> [195]     | Core Valve         | 10,27 $\pm$ 0,18                           | 7,76 $\pm$ 0,14 | 1,44 $\pm$ 0,05        | 1,66 $\pm$ 0,05 | 1,98 $\pm$ 0,36            | 4,79 $\pm$ 0,67  |
| Kuetting <i>et al.</i> [183] | Core Valve         | n. n.                                      | 4,5 $\pm$ 2,8   | n. n.                  | 2,0 $\pm$ 0,5   | n. n.                      | 7,2 $\pm$ 3,6    |
| Sedaghat <i>et al.</i> [177] | Core Valve         | 10,1 $\pm$ 0,1                             | n. n.           | 1,99 $\pm$ 0,01        | n. n.           | 9,0 $\pm$ 1,0              | n. n.            |
| Zenses <i>et al.</i> [190]   | Core Valve         | 16 $\pm$ 1                                 | 11 $\pm$ 1      | n. n.                  | n. n.           | n. n.                      | n. n.            |

Die entwickelte Prüfmethode zur Untersuchung des Einflusses des HMV auf die hydrodynamischen Kennwerte von TAVP kann mit Methoden internationaler Forschergruppen verglichen werden. Andere Gruppen beziehen sich jedoch meist hinsichtlich der Prüfparameter ausschließlich auf die Norm ISO 5840-3 und geben keinen physiologischen oder pathophysiologischen Hintergrund für die verwendeten Prüfparameter. Darüber hinaus werden oft klinische Spezialfälle wie die valve-in-valve Therapie untersucht und diskutiert. Die Ergebnisse, die mit der entwickelten Prüfmethode erzielt werden, sind hinsichtlich der grundsätzlichen Tendenzen dennoch vergleichbar und können daher für grundlegende Analysen von TAVP eingesetzt werden.

#### 4.3.3 Hydrodynamische Eigenschaften von Transkatheter-Aortenklappenprothesen bei variablem mittleren aortalen Druck und variabler Prüffrequenz

Im folgenden Abschnitt wird erarbeitet, welchen Einfluss die HF sowie der MAP auf die hydrodynamischen Eigenschaften von TAVP haben. So können Aussagen zum Verhalten einer TAVP beispielsweise unter körperlicher Anstrengung oder bei einer Blutdruckerkrankung des Patienten, z.B. Hypotonie (80 mmHg) oder Hypertonie (160 mmHg), abgeleitet werden. Die Variation der HF wird dabei innerhalb der Messsoftware des Kreislaufmodells realisiert. Der jeweilige MAP kann über den stufenlos regelbaren Strömungswiderstand eingestellt werden. Alle Untersuchungen werden bei einem HMV von 5 l/min durchgeführt (Zusammenfassung der Messreihen vgl. Tab. 6 in Abschnitt 4.1.2).

Die mittlere systolische Druckdifferenz der *Lotus Valve* sowie der *Evolut PRO* Bioprothese wird in beiden Implantationsdurchmessern durch den MAP nicht oder nur sehr wenig beeinflusst. Für niedrige HF, wie z.B. 50 bzw. 70 Schläge pro Minute, beträgt die mittlere systolische Druckdifferenz der *Evolut PRO* Bioprothese ca. 4,0 mmHg bis 4,5 mmHg. Aufgrund des kleineren Durchmessers der *Lotus Valve* wird hier eine deutlich höhere mittlere systolische Druckdifferenz von 12 mmHg bis 20 mmHg gemessen.

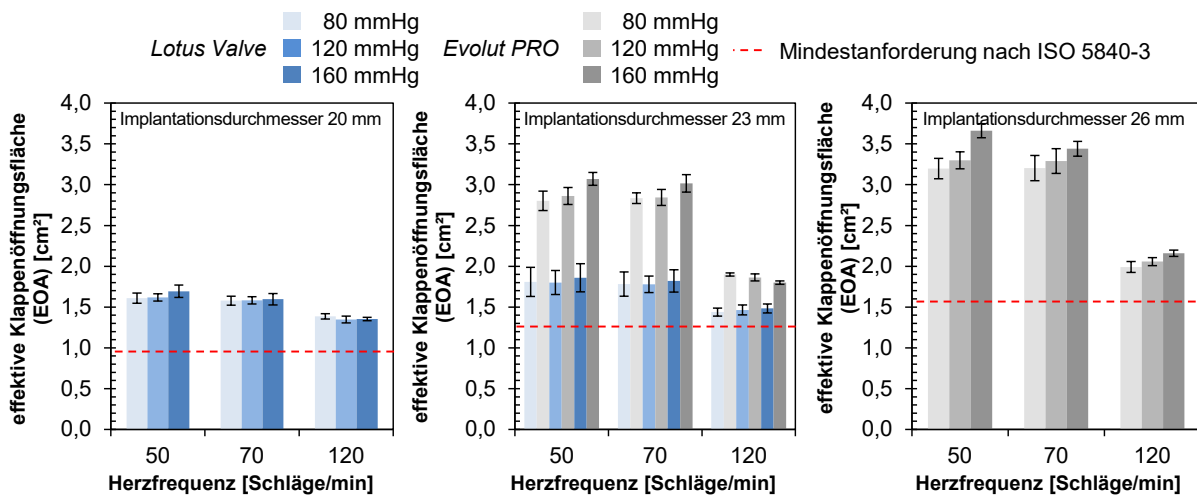


**Abb. 27:** Mittlere systolische Druckdifferenz über die TAVP von *Lotus Valve* vs. *Evolut PRO* Bioprothese in Abhängigkeit des MAP sowie der HF, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus jeweils  $n = 20$  Zyklen (*Lotus Valve*) bzw.  $n = 30$  Zyklen (*Evolut PRO*).

Bei einer erhöhten HF von 120 Schlägen pro Minute, die in physiologischen Belastungssituationen, wie z.B. beim Treppensteigen, auftreten können, erhöht sich die mittlere systolische Druckdifferenz über die jeweilige TAVP deutlich auf etwa 11 mmHg bis 14 mmHg bei der *Evolut PRO* Bioprothese bzw. 15 mmHg bis 23 mmHg bei der *Lotus Valve*, vgl. Abb. 27. Ebenfalls wirkt sich hier ein erhöhter MAP stärker aus, als bei einer niedrigen HF. Dies kann in jeweils beiden Implantationsdurchmessern beobachtet werden.

Auch für die EOA konnten vergleichbare Zusammenhänge zwischen den Prüfbedingungen, den hydrodynamischen Eigenschaften sowie dem Implantationsdurchmesser gezeigt werden, vgl. Abb. 28. Bei niedrigen HF liegt die EOA der *Lotus Valve* bei 1,5 cm<sup>2</sup> bis 1,7 cm<sup>2</sup> und die der *Evolut PRO* Bioprothese bei ca. 3,0 cm<sup>2</sup> bis 3,5 cm<sup>2</sup>. Der MAP hat dabei keinen entscheidenden Einfluss. Eine deutlich erhöhte HF führt hingegen zu einem Absinken der EOA auf 1,4 cm<sup>2</sup> bis 1,5 cm<sup>2</sup> (*Lotus Valve*) bzw. 1,8 cm<sup>2</sup> bis 2,0 cm<sup>2</sup> (*Evolut PRO*). Der MAP hat wiederum keinen entscheidenden Einfluss auf die EOA.

Die Mindestanforderung der ISO 5840-3 an die EOA von 0,85 cm<sup>2</sup> bis 1,70 cm<sup>2</sup> je nach Implantationsdurchmesser wird von beiden TAVP in beiden Implantationsdurchmessern unter allen Prüfbedingungen erreicht. Grundsätzlich ist die EOA der *Evolut PRO* Bioprothese deutlich größer als die der *Lotus Valve*, was durch die verschiedenen Prothesengrößen begründet werden kann.



**Abb. 28:** EOA von *Lotus Valve* vs. *Evolut PRO* Bioprothese in Abhängigkeit des MAP sowie der HF, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 20$  Zyklen (*Lotus Valve*) bzw.  $n = 30$  Zyklen (*Evolut PRO*). Die rote gestrichelte Linie entspricht den Mindestanforderungen nach ISO 5840-3 bei den jeweiligen Implantationsdurchmessern von 20 mm bis 26 mm.

Der Einfluss der verschiedenen Prüfbedingungen auf die Regurgitation der *Evolut PRO* Bioprothese ist in Tab. 9 sowie Abb. 29 dargestellt. Das Schließvolumen als technischer Parameter der TAVP verändert sich durch die verschiedenen Prüfbedingungen und Implantationsdurchmesser nicht. Für die *Lotus Valve* beträgt der Mittelwert des Schließvolumens für alle Messungen in beiden Implantationsdurchmessern 1,99 ml  $\pm$  0,32 bzw. 0,82 ml  $\pm$  0,24 ml für die *Evolut PRO* Bioprothese, vgl. Tab. 9. Wie in Abschnitt 4.3.2 beschrieben, kann hier ein unterschiedliches Design des Klappenkörpers, insbesondere der Geometrie des Bauchs der Klappentasche (Bauchlinie) ursächlich sein.

Das Leckvolumen wird durch die verschiedenen Prüfbedingungen deutlich beeinflusst. Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass eine erhöhte HF zu einer Verringerung des Leckvolumens führt, was durch die kleinere Zyklusdauer zu begründen ist. Ein erhöhter MAP hingegen führt zu einer Erhöhung des Leckvolumens, da sich gleichzeitig die diastolische

Druckdifferenz erhöht. Diese Zusammenhänge werden insbesondere in den jeweils größeren Implantationsdurchmessern deutlich, da hier aufgrund der geringeren Radialkraft der TAVP die abdichtende Wirkung geringer ist. Darüber hinaus bleibt festzuhalten, dass der Unterschied zwischen den beiden Implantationsdurchmessern bei der *Evolut PRO* Bioprothese stärker ausgeprägt ist als bei der *Lotus Valve*, hier ist das Leckvolumen zwischen den beiden Implantationsdurchmessern vergleichbar.

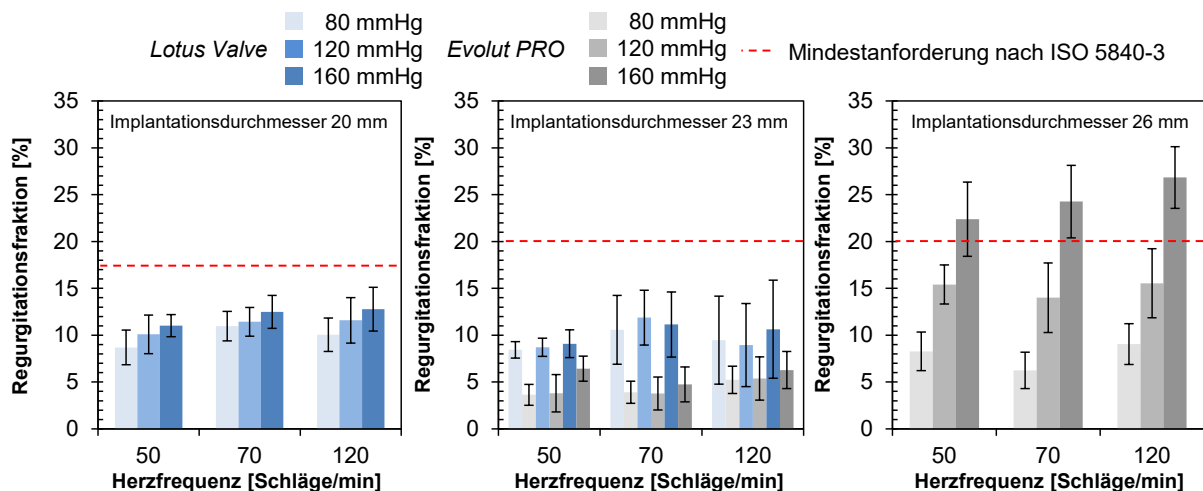
**Tab. 9:** Schließ- und Leckvolumen als Bestandteile des Regurgitationsvolumens von *Lotus Valve* vs. *Evolut PRO* Bioprothese in verschiedenen Implantationsdurchmessern, in Abhängigkeit der HF sowie des MAP, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 20$  Zyklen (*Lotus Valve*) bzw.  $n = 30$  Zyklen (*Evolut PRO*).

|                             | Implanta-<br>tionsdurch-<br>messer | TAVP               | HF<br>[Schläge/min] | MAP [mmHg]      |                  |                  |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|------------------|------------------|
|                             |                                    |                    |                     | 80              | 120              | 160              |
| Schließ-<br>volumen<br>[ml] | Ø 20 mm                            | <i>Lotus Valve</i> | 50                  | 2,40 $\pm$ 0,28 | 2,05 $\pm$ 0,22  | 2,40 $\pm$ 0,36  |
|                             |                                    |                    | 70                  | 2,32 $\pm$ 0,33 | 1,95 $\pm$ 0,32  | 1,91 $\pm$ 0,26  |
|                             |                                    |                    | 120                 | 1,69 $\pm$ 0,25 | 1,44 $\pm$ 0,25  | 1,70 $\pm$ 0,21  |
|                             | Ø 23 mm                            | <i>Lotus Valve</i> | 50                  | 2,15 $\pm$ 0,27 | 1,99 $\pm$ 0,27  | 1,96 $\pm$ 0,22  |
|                             |                                    |                    | 70                  | 2,16 $\pm$ 0,59 | 2,18 $\pm$ 0,44  | 1,94 $\pm$ 0,28  |
|                             |                                    |                    | 120                 | 1,84 $\pm$ 0,43 | 1,69 $\pm$ 0,34  | 2,01 $\pm$ 0,41  |
|                             | Ø 23 mm                            | <i>Evolut PRO</i>  | 50                  | 0,86 $\pm$ 0,23 | 0,87 $\pm$ 0,18  | 0,96 $\pm$ 0,22  |
|                             |                                    |                    | 70                  | 0,76 $\pm$ 0,11 | 0,65 $\pm$ 0,13  | 0,72 $\pm$ 0,15  |
|                             |                                    |                    | 120                 | 0,75 $\pm$ 0,15 | 0,77 $\pm$ 0,16  | 0,79 $\pm$ 0,21  |
|                             | Ø 26 mm                            | <i>Evolut PRO</i>  | 50                  | 0,78 $\pm$ 0,25 | 1,12 $\pm$ 0,32  | 0,88 $\pm$ 0,17  |
|                             |                                    |                    | 70                  | 0,54 $\pm$ 0,17 | 0,64 $\pm$ 0,20  | 0,79 $\pm$ 0,28  |
|                             |                                    |                    | 120                 | 0,64 $\pm$ 0,10 | 0,60 $\pm$ 0,18  | 0,83 $\pm$ 0,22  |
| Leck-<br>volumen<br>[ml]    | Ø 20 mm                            | <i>Lotus Valve</i> | 50                  | 7,04 $\pm$ 2,21 | 9,26 $\pm$ 2,35  | 9,75 $\pm$ 1,55  |
|                             |                                    |                    | 70                  | 6,57 $\pm$ 1,14 | 7,34 $\pm$ 1,14  | 8,23 $\pm$ 1,52  |
|                             |                                    |                    | 120                 | 2,98 $\pm$ 0,64 | 3,86 $\pm$ 0,98  | 4,36 $\pm$ 1,30  |
|                             | Ø 23 mm                            | <i>Lotus Valve</i> | 50                  | 7,04 $\pm$ 2,21 | 9,26 $\pm$ 2,35  | 9,75 $\pm$ 1,55  |
|                             |                                    |                    | 70                  | 7,11 $\pm$ 1,15 | 7,61 $\pm$ 1,15  | 8,01 $\pm$ 1,78  |
|                             |                                    |                    | 120                 | 2,63 $\pm$ 1,92 | 2,48 $\pm$ 1,88  | 3,03 $\pm$ 2,37  |
|                             | Ø 23 mm                            | <i>Evolut PRO</i>  | 50                  | 2,96 $\pm$ 1,06 | 3,21 $\pm$ 2,23  | 5,99 $\pm$ 1,35  |
|                             |                                    |                    | 70                  | 2,96 $\pm$ 1,06 | 3,21 $\pm$ 2,23  | 5,99 $\pm$ 1,35  |
|                             |                                    |                    | 120                 | 1,57 $\pm$ 0,61 | 1,65 $\pm$ 0,95  | 1,99 $\pm$ 0,80  |
|                             | Ø 26 mm                            | <i>Evolut PRO</i>  | 50                  | 8,22 $\pm$ 2,51 | 17,06 $\pm$ 2,57 | 28,19 $\pm$ 6,61 |
|                             |                                    |                    | 70                  | 4,32 $\pm$ 1,43 | 11,14 $\pm$ 3,44 | 22,08 $\pm$ 4,79 |
|                             |                                    |                    | 120                 | 3,57 $\pm$ 1,13 | 7,08 $\pm$ 2,13  | 14,51 $\pm$ 2,16 |

Die Regurgitationsfraktion, als prozentualer Anteil des Regurgitationsvolumens vom Volumen des Vorwärtsflusses, der *Lotus Valve* ist in beiden Implantationsdurchmessern und unabhängig der gewählten Prüfbedingungen als gleich zu betrachten. Darüber hinaus wird die nach ISO 5840-3 geforderte Mindestanforderung von 15% bis 20%, je nach Implantationsdurchmesser, unter allen Prüfbedingungen erfüllt.

Für die *Evolut PRO* Bioprothese zeigt sich insbesondere bei einem Implantationsdurchmesser von 26 mm eine Zunahme der Regurgitationsfraktion mit zunehmendem MAP, was durch die gesteigerte diastolische Nachlast und das große Leckvolumen begründet ist (vgl. Frank-

Starling-Mechanismus [2,24]). Die Regurgitationsfraktion bei hypertonen Druckbedingungen, d.h. 160 mmHg, überschreitet bei allen untersuchten HF die normative Mindestanforderung von maximal 20% Regurgitation. Unter diesen Prüfbedingungen kann die TAVP keine ausreichende Dichtwirkung erzielen. Die Untersuchungen unterstreichen demnach die klinische Herangehensweise des leichten Überdimensionierens der TAVP in Bezug auf den aortalen Annulus [191,192,196]. Die Einordnung der Ergebnisse in den internationalen Stand der Technik ist für diese Messmethode schwierig, da keine weiteren Arbeiten bekannt sind, die Belastungssituationen in einer derartig detaillierten Form untersuchen. Die bekannten Arbeitsgruppen untersuchen meist den Einfluss des HMV auf die hydrodynamischen Eigenschaften von TAVP, vgl. Abschnitt 4.3.2.



**Abb. 29:** Regurgitationsfraktion von *Lotus Valve* vs. *Evolut PRO* in Abhängigkeit des MAP sowie der HF, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 20$  Zyklen (*Lotus Valve*) bzw.  $n = 30$  Zyklen (*Evolut PRO*). Die rote gestrichelte Linie entspricht den Mindestanforderungen nach ISO 5840-3 bei den jeweiligen Implantationsdurchmessern von 20 mm bis 26 mm.

Grundsätzlich kann jedoch festgestellt werden, dass die Methode sehr zuverlässig ist und die Prüfparameter sehr genau eingestellt werden können. So beträgt die Standardabweichung des MAP für alle durchgeführten Untersuchungen, d.h. für die Untersuchung des HMV sowie für die Untersuchungen der HF und des MAP ( $n = 650$ ),  $\pm 3,19$  mmHg sowie  $\pm 0,02$  Schläge pro Minute für die HF. Die beschriebene Prüfmethode kann somit für die Untersuchung von TAVP als geeignet klassifiziert werden.

#### 4.3.4 Vergleich der *in vitro* Messungen mit Ergebnissen aus klinischen Studien

Bei der Entwicklung von *in vitro* Prüfmethode n liegen viele Bestrebungen darauf, die *in vivo* Situation technisch vereinfacht aber dennoch reproduzierbar abzubilden. Daher soll im Folgenden versucht werden, die mit Hilfe der entwickelten *in vitro* Prüfmethode n erzielten Ergebnisse, in einen klinischen Kontext einzuordnen. Grundlage für diesen Vergleich liefern klinische Studien, die in Abschnitt 3.3 erörtert wurden.

Der Vergleich der hämodynamischen Kennwerte aus den klinischen Studien mit den hydrodynamischen Kennwerten, die im Pulse Duplicator System gemessen werden, ist schwierig,

da zum einen der Prüfstand eine technische Vereinfachung des menschlichen Herzens darstellt und zum anderen *in vitro* NaCl als Prüfmedium verwendet wird und damit die Strömungseigenschaften des Bluts nur wenig berücksichtigt werden. Darüber hinaus werden im klinischen Alltag deutlich weniger Kennwerte ermittelt als *in vitro*. Dennoch können in Tab. 10 einige hämo- sowie hydrodynamische Kennwerte miteinander verglichen werden.

Es zeigt sich, dass sich die *in vitro* Ergebnisse sowohl für die EOA als auch für die mittlere systolische Druckdifferenz gut in die, im Rahmen klinischer Studien erzeugten, Ergebnisse eingliedern. Die größeren Standardabweichungen der *in vitro* Ergebnisse resultieren aus den sehr verschiedenen Prüfparametern unter denen die Ergebnisse gemessen wurden. Für die klinischen bzw. *in vivo* Ergebnisse können keine Standardabweichungen angegeben werden.

**Tab. 10:** Vergleich zwischen hämo- und hydrodynamischen Kennwerten der untersuchten TAVP sowie vergleichbarer TAVP aus der Literatur; für die *in vitro* Ergebnisse werden Mittelwert  $\pm$  Standardabweichungen aus allen durchgeführten Messungen dargestellt (*Evolut PRO*  $n = 390$ , *Lotus Valve*  $n = 260$ ).

| Aortenklappenprothese                          | Core Valve                                   | Evolut R                              | Evolut PRO                          | Evolut PRO      | Lotus Valve                    | Lotus Valve       |
|--|--|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------|-------------------|
| Hersteller                                     | Medtronic                                    | Medtronic                             | Medtronic                           | Medtronic       | Boston Scientific              | Boston Scientific |
| klinische Studie                               | CoreValve US Pivotal Trial (High Risk) [133] | CoreValve Evolut R CE Study [134,135] | Evolut PRO Clinical Study [134,136] | <i>in vitro</i> | RESPOND, REPRISE III [141,142] | <i>in vitro</i>   |
| EOA [cm <sup>2</sup> ]                         | 1,9  | 1,9                                   | 2,0                                 | 2,8 $\pm$ 0,6   | 1,8                            | 1,7 $\pm$ 0,8     |
| Mittlerer systolischer Druckgradient [mmHg]    | 8,9  | 8,1                                   | 6,4                                 | 6,3 $\pm$ 3,8   | 10,8                           | 14,1 $\pm$ 6,6    |
| Leckvolumen [ml]                               | n. n.  | n. n.                                 | n. n.                               | 7,1 $\pm$ 13,2  | n. n.                          | 5,2 $\pm$ 2,5     |
| Regurgitationsfraktion [% des Vorwärtsflusses] | n. n.  | n. n.                                 | n. n.                               | 10,2 $\pm$ 7,2  | n. n.                          | 1,9 $\pm$ 3,9     |
| keine Regurgitation [% der Fälle]              | 57,9   | 32,8                                  | 72,4                                | 100             | 92,0                           | 100               |
| leichte Regurgitation [% der Fälle]            | 30,9   | 63,8                                  | 27,6                                | -               | 7,7                            | -                 |
| moderate Regurgitation [% der Fälle]           | 9,0  | 3,4                                   | 0,0                                 | -               | 0,3                            | -                 |
| schwere Regurgitation [% der Fälle]            | 2,1  | 0,0                                   | 0,0                                 | -               | 0,0                            | -                 |

Für den Vergleich der Regurgitation der TAVP werden die *in vitro* Ergebnisse mit Hilfe des VARC-2-Kriteriums (vgl. Abschnitt 3.3) in klinisch etablierte Kennwerte umgerechnet [132]. Mit Hilfe dieses Kriteriums wird die aortale Regurgitation in die verschiedenen Schweregrade eingeteilt. Es zeigt sich, dass die *in vitro* gemessene Regurgitation der TAVP unter den verschiedenen Prüfbedingungen stets als normal bzw. keine Regurgitation klassifiziert werden kann. Der Grenzwert für diesen Schweregrad setzt sich aus einem mittleren systolischen Druckgradienten  $< 20$  mmHg, einem Regurgitationsvolumen von  $< 30$  ml pro Schlag sowie einer Regurgitationsfraktion  $< 30$  % zusammen.

Darüber hinaus wird die PVR einer TAVP klinisch mit Hilfe des ARI nach Sinning *et al.* quantifiziert, da dieser Index mit dem klinischen Erfolg der TAVI sowie der Mortalität korreliert ist,

vgl. Abschnitt 3.3 [21,148,197]. Der ARI wird über den Quotienten aus der Differenz des DBP und dem LVEBP sowie dem SBP berechnet. Ein ARI < 25 ist mit einer signifikant höheren 1-Jahres Mortalität korreliert [148]. Für die Erstellung einer zusätzlichen Prognose über die klinische Leistungsfähigkeit der untersuchten TAVP werden die charakteristischen Blutdrücke nach Sinning *et al.* aus den gemessenen Druck-Volumenstrom-Kennlinien der Pulse Duplicator Messungen ausgewertet. Im Rahmen der entwickelten Untersuchungsmethode entspricht der SBP dem maximalen aortalen Druck während der Systole  $p_{A,max}$ , der DBP dem aortalen Druck bei einem Volumenstrom von  $Q \geq 0$  ml/s  $p_{A,Q=0}$  und der LVEBP dem ventrikulären Druck bei einem Volumenstrom von  $Q \geq 0$  ml/s  $p_{V,Q=0}$  am Ende der Diastole, sodass sich ein  $ARI_{in vitro}$  nach Gleichung (12) berechnen lässt.

$$ARI_{in vitro} = \left( \frac{p_{A,Q=0} - p_{V,Q=0}}{p_{A,max}} \right) \cdot 100 \quad (12)$$

Für die angestrebte *in vivo* – *in vitro* Korrelation wird der  $ARI_{in vitro}$  für jede durchgeführte Messreihe, vgl. Tab. 6, berechnet und über diese der Mittelwert berechnet. Auf diese Weise kann ein  $ARI_{in vitro}$ -Bereich für die verschiedenen Belastungssituationen eines Menschen, wie z.B. alltägliche Bewegungen (stehen, liegen, gehen, laufen) aber auch unterschiedliche Krankheitsbilder (Bradykardie, Tachykardie, Hyper-, Hypotonie) angegeben werden.

Für die *Lotus Valve* wird ein  $ARI_{in vitro}$  von  $58,0 \pm 11,1$  in einem Implantationsdurchmesser von 20 mm sowie  $59,8 \pm 11,9$  in 23 mm berechnet. Für die *Evolut PRO* Bioprothese wird ein  $ARI_{in vitro}$  von  $58,3 \pm 10,6$  in 23 mm sowie  $55,3 \pm 10,1$  in 26 mm berechnet. D.h. für alle durchgeführten Untersuchungen liegt der  $ARI_{in vitro}$  deutlich oberhalb des von Sinning *et al.* bestimmten Grenzwertes von  $ARI = 25,0$ . Dieser bestimmte einen ARI von  $31,7 \pm 10,4$  bis  $28,0 \pm 8,5$  für Patienten, die mit einer Core Valve Prothese, dem Vorgängermodell der *Evolut PRO* Bioprothese, behandelt wurden und keine bis leichte PVR ausbildeten [148].

Einschränkend für diese *in vivo* – *in vitro* Korrelation bleibt zu erklären, dass der ARI nach Sinning *et al.* ein Kennwert ist, der auf der Messung von hämodynamischen Messwerten *in vivo* beruht. Diese hängen sehr stark von der Implantationsumgebung und der körperlichen Situation des Patienten ab (Alter, Geschlecht, Krankheitsbild). Das hydrodynamische Kreislaufmodell, d.h. das Pulse Duplicator System, ist eine technische Nachbildung der linken Herzhälfte, die zwar die Messung von hydrodynamischen Messwerten *in vitro* ermöglicht, die Implantationsumgebung der TAVP aber eben nur vereinfacht abbildet. Dennoch kann die Berechnung des  $ARI_{in vitro}$  einen weiteren Bezug zu klinischen Ergebnissen herstellen. Zukünftig kann die Korrelation der Messmethoden, d.h. die Bestimmung der hydrodynamischen Messwerte *in vitro* mit Hilfe von klinischen Messmethoden, wie z.B. US-Farb-Doppler-Echokardiografie, die Ergebnisse weiter validieren.

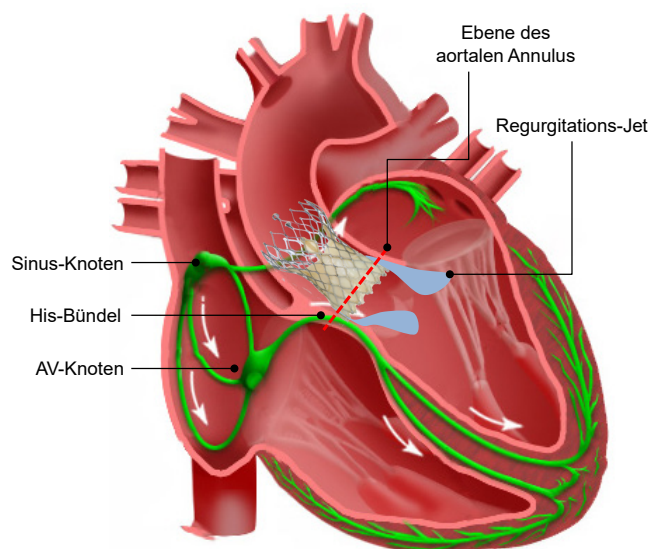


## 5 Untersuchung der Regurgitation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen unter stationären Flussbedingungen

Zur genauen Untersuchung der Regurgitation von TAVP ist eine Betrachtung der Problemstellung unter stationären Flussbedingungen hilfreich, um die resultierenden Probleme, insbesondere aufgrund von PVR, genauer zu charakterisieren. Neben dem Zusammenhang zwischen einer erhöhten PVR und der Mortalität existieren weitere klinische Komplikationen, die anders als unter pulsierenden Durchflussbedingungen in einem stationären Zustand genauer analysiert werden können. Klinische Arbeiten zeigen, dass insbesondere die Implantationshöhe einer TAVP im aortalen Annulus einen entscheidenden Einfluss zum einen auf die Regurgitation und zum anderen auf die Rate von Herzschrittmacher-Neuimplantationen hat [6,7,125].

Aufgrund der Radialkraft, die eine TAVP auf die Aorta ausübt, kann es zu Störungen innerhalb des Reizleitungssystems des Herzens selbst kommen. Dies resultiert aus der örtlichen Nähe des aortalen Annulus zum AV-Knoten, vgl. Abb. 31 [198]. Drückt eine TAVP im aortalen Annulus mit hoher Radialkraft und abluminal angebrachtem Skirt auf den AV-Knoten sowie das sich distal anschließende His-Bündel, welches für die Ausbreitung der Aktionspotentiale im Herzmuskel verantwortlich ist, führt dies zu einem Linksschenkelblock, welcher eine Indikation für die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers darstellt [6].

Der Grad der Reizleitungsstörung kann durch die Implantationstechnik des interventionellen Kardiologen beeinflusst werden. Je höher die TAVP im aortalen Annulus implantiert wird, desto geringer wirkt der Druck auf den AV-Knoten und desto geringer ist das Risiko eines Linksschenkelblocks. Gleichzeitig ist jedoch eine hohe Implantation mit einer erhöhten PVR assoziiert [7,8,167]. Darüber hinaus kann es bei einer hohen Implantation der TAVP im aortalen Annulus zu einem Verschluss der Koronararterien durch den Stent oder die Klappentaschen kommen [199,200].

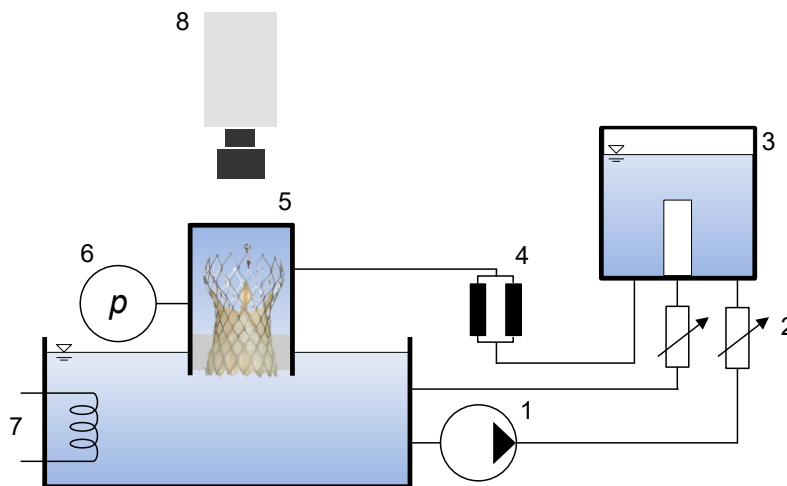


**Abb. 30:** Schematische Darstellung der Implantation einer TAVP im menschlichen Herzen, der aortale Annulus liegt in der Nähe des AV-Knotens sowie des His-Bündels, eine hohe Radialkraft einer TAVP kann eine Reizleitungsstörung hervorrufen [199].

Aus diesem Grund wird nachfolgend ein Prüfstand entwickelt, der eine Charakterisierung von TAVP im stationären retrograden, d.h. rückwärts auf die geschlossene TAVP gerichteten, Fluss ermöglicht. Darüber hinaus wird eine Prüfmethode zur Untersuchung des Einflusses der Implantationshöhe der TAVP im aortalen Annulus auf die Regurgitation erarbeitet und erprobt.

## 5.1 Aufbau und Funktionsweise eines Prüfstands zur Messung der Regurgitation unter stationären Flussbedingungen

Der entwickelte Prüfstand stellt ein hydrodynamisches Kreislaufmodell zur Messung des Leckvolumens unter stationären Flussbedingungen dar und ist in Abb. 31 dargestellt. Über eine Pumpe mit integriertem Thermostat (1, 7) (ED-2, Julabo, Seelbach, Deutschland) wird das Fluid in ein Reservoir gepumpt (3) von dem eine Zuleitung zur Prüfkammer (5) sowie ein Bypass abgehen. Der Druck in der Prüfkammer, d.h. auf die zu untersuchende TAVP, wird dabei durch die Änderung des Volumenstroms mit Hilfe von zwei Strömungswiderständen (2) reguliert. Aus dem Reservoirbehälter (3) fließt das Fluid durch zwei parallel geschaltete Volumenstromsensoren (4) (LFS-008, LFS-08, Levitronix, Zürich, Schweiz) in die Prüfkammer (5).



**Abb. 31:** Prüfstand zur Messung der Regurgitation von TAVP unter stationären retrograden Flussbedingungen: (1) Pumpe, (2) einstellbare Strömungswiderstände, (3) Compliance Kammer, (4) Volumenstromsensoren, (5) Prüfkammer mit TAVP im aortalen Annulusmodell, (6) Drucksensor, (7) Thermostat, (8) Kamera.

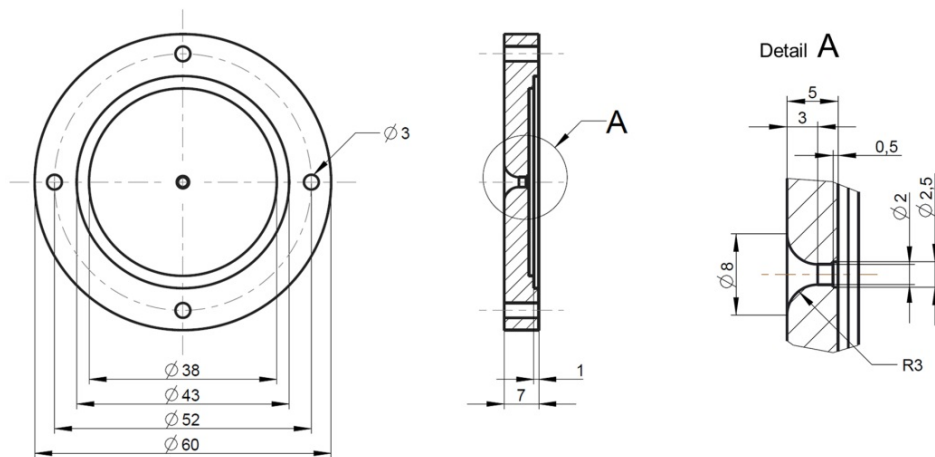
Zwei Volumenstromsensoren sind notwendig, um den großen Flussbereich von 0 ml/min bis zu 5 l/min mit ausreichender Genauigkeit in seiner Wirkung auf die TAVP untersuchen zu können. Während der Messung wird je nach Messbereich nur ein Volumenstromsensor durchströmt, bei Erreichen eines Volumenstroms von 800 ml/min kann auf den zweiten Sensor umgeschaltet werden. Dieser hat einen Messbereich bis 8 l/min.

Die Prüfkammer (5) weist zwei, durch das verwendete aortale Annulusmodell und die darin implantierte TAVP, voneinander getrennte Bereiche auf. Im oberen Bereich wird durch die beschriebenen Strömungswiderstände ein variabler Druck auf die zu untersuchende TAVP realisiert, der mit Hilfe eines Drucksensors (6) (86A 3R-000000-005P G, Measurement Specialties, Hampton, VA, USA) gemessen wird. Im unteren Bereich der Prüfkammer (5) herrscht Umgebungsdruck. Tritt beispielsweise PVR an der untersuchten TAVP auf, strömt das Fluid in das Reservoir des Thermostats zurück.

## 5.2 Validierung des Prüfstands

Innerhalb der für TAVP relevanten Prüfnorm ISO 5840-3 wird der Nachweis der hydrodynamischen Funktion nur unter pulsatischen Flussbedingungen gefordert. Aus diesem Grund existieren auch keine Vorgaben an entsprechende Prüfgeräte. Innerhalb der DIN EN ISO 5840-2: 2015 (ISO 5840-2), der Norm zur Charakterisierung von chirurgisch implantierbaren Herzklappenprothesen, sind hingegen Anforderungen an die Prüfung eines stationären Leckstroms erläutert, die auf den hier entwickelten Prüfstand angewendet werden [201]. Obgleich auch hier keine genauen Anforderungen an den Prüfstand selbst enthalten sind, existieren Anhaltspunkte zur Validierung der entwickelten Messtechnik.

In der ISO 5840-2 wird die Geometrie einer Düse definiert, die für die Validierungsexperimente genutzt werden soll. Diese Düse wurde mittels 3D-CAD (Creo Parametric 3.0, Parametric Technology Corp., Needham, MA, USA) konstruiert und aus Polyoxymethylen (POM) in der feinmechanischen Versuchswerkstatt des IIB e.V. gefertigt, Abb. 32.



**Abb. 32:** Geometrie der zur Validierung des Prüfstands herangezogenen Düse nach ISO 5840-2 [201].

Darüber hinaus liefert die ISO 5840-2 eine charakteristische Druck-Volumenstrom-Kennlinie, die durch Gleichung (13) definiert ist [201].

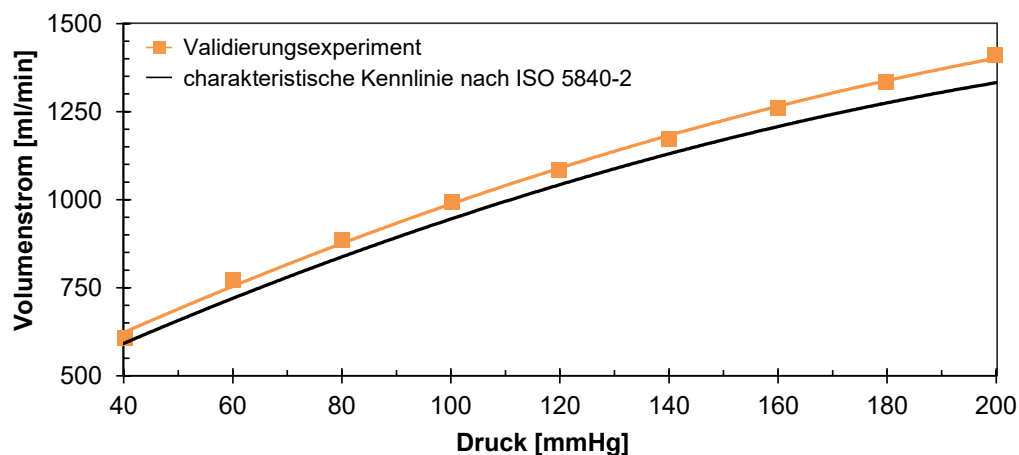
$$y = -0,0126 x^2 + 7,6499x + 306,13 \quad (13)$$

Die Düse wird am ausflusseitigen Ende der Prüfkammer angebracht, was der Position der zu untersuchenden TAVP entspricht, vgl. Abb. 31 (Nr. 5). Für die Validierungsversuche wird der Druck mit Hilfe der Pumpe sowie den Strömungswiderständen von 40 mmHg auf 200 mmHg in 20 mmHg Inkrementen erhöht, vgl. Abb. 31 (Nr. 2-4). Bei jeder Druckstufe wird sowohl der Druck als auch der resultierende Volumenstrom aufgenommen. Insgesamt werden  $n = 2$  Messreihen mit 0,9% NaCl bei  $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  durchgeführt, was den Vorgaben der ISO 5840-2 entspricht.

Die Ergebnisse der Versuche sind in Abb. 33 dargestellt. Die ermittelte Druck-Durchfluss Kennlinie stimmt qualitativ sehr gut mit der in der ISO 5840-2 gegebenen Kennlinie überein.

Es tritt eine leichte Abweichung des Betrags des Volumenstroms von + 3,4% auf [201]. Die maximale Abweichung beträgt + 8,3%, was einem Volumenstrom von 61,8 ml/min entspricht.

Die Abweichung der beiden Kennlinien kann durch die sehr hohen normativen Anforderungen an die Fertigungstoleranzen begründet werden, die mit den zur Verfügung stehenden Fertigungsverfahren nicht erreicht werden können. Überprüfende Messungen der Maßhaltigkeit der gefertigten Düse ergaben eine geometrische Abweichung um bis zu + 12,8% am einflussseitigen Ende sowie um + 3,5% am ausflussseitigen Ende. Diese Durchmessererhöhung über den gesamten Querschnitt der Düse führt zu dem erhöhten Volumenstrom durch die Düse hindurch.



**Abb. 33:** Vergleich der Druck-Volumenstrom-Kennlinie, welche mit dem entwickelten Prüfstand zur stationären Untersuchung der Regurgitation von TAVP aufgenommen wurde mit der charakteristischen Kennlinie nach ISO 5840-2, die Kennlinie des Validierungsexperiments entspricht einer Mittelwertkurve aus  $n = 2$  Messungen.

Da die Kennlinienabweichung in erster Linie auf die beschriebenen Fertigungstoleranzen zurückzuführen ist, wird die Validierung als erfolgreich angesehen. Der Prüfstand kann für die Entwicklung verschiedener Messmethoden zur Charakterisierung der Regurgitation von TAVP eingesetzt werden.

### 5.3 Einfluss der Implantationshöhe von Transkatheter-Aortenklappenprothesen im aortalen Annulus auf die Regurgitation unter stationären retrograden Flussbedingungen

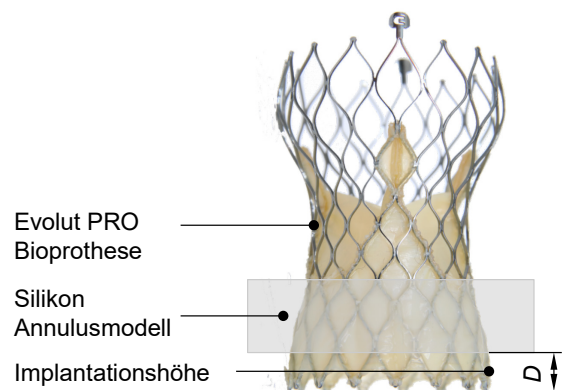
Um die in der Klinik erzielten Erkenntnisse zukünftig während der Entwicklung neuartiger TAVP berücksichtigen zu können, wird eine Methode entwickelt, die PVR bei unterschiedlichen Implantationshöhen in Abhängigkeit steigenden Drucks auf die geschlossene TAVP (Blutdruck) im stationären retrograden (rückwärts gerichtet) Fluss zu charakterisieren. Die Prüfmethode wird für zwei TAVP angewendet (*Evolut PRO* Bioprothese, Medtronic, Minneapolis, MN, USA sowie *Lotus Valve*, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), um auf Grundlage der verschiedenen TAVP-Designs Anforderungen an die Entwicklung von TAVP ableiten zu können.

Für die Untersuchung des Einflusses der Implantationshöhe auf die Regurgitation der jeweiligen TAVP wird die Prothese in verschiedenen Höhen in Silikon-Modelle des aortalen Annulus mit dem jeweiligen Ziel-Implantationsdurchmesser der beiden TAVP implantiert (20 mm und 23 mm für die *Lotus Valve* sowie 23 mm und 26 mm für die *Evolut PRO*). Für die Charakterisierung wird die Implantationshöhe  $D$  im Bereich von 0 mm bis - 6 mm in Schritten von 2 mm variiert, vgl. Abb. 35. Die auftretende Regurgitation in Abhängigkeit dieser Implantationshöhe wird in einem Blutdruck-Bereich von 0 - 200 mmHg in 10 mmHg Inkrementen gemessen. Als Fluid dient destilliertes Wasser mit einer Temperatur von 37°C, einer Dichte von 993,32 kg/m<sup>3</sup> und einer Viskosität von 0,705 mPa s.

Resultierende Druck-Volumenstromkurven sind in den Abb. 35 sowie Abb. 36 dargestellt. Für die *Evolut PRO* Bioprothese ist bei einem Implantationsdurchmesser von 23 mm ein Zusammenhang zwischen einer tiefen Implantation der TAVP im aortalen Annulus und einer sinkenden Regurgitation zu erkennen. Darüber hinaus steigt die Regurgitation mit zunehmendem Blutdruck, d.h. mit zunehmendem Druck auf die geschlossene TAVP, an. Die höchste Regurgitation bei maximalem Blutdruck von

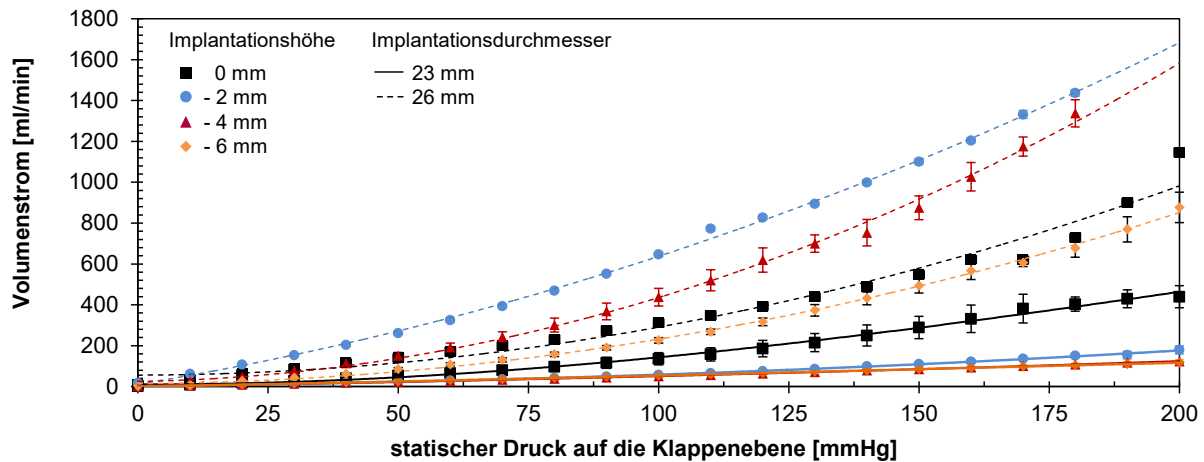
200 mmHg beträgt 439,73 ml/min  $\pm$  54,35 ml/min und wird bei einer Implantationshöhe von 0 mm, d. h. einem bündigen Abschluss des Einstrombereichs der TAVP mit dem aortalen Annulusmodell, gemessen. Die niedrigste Regurgitation bei maximalem Blutdruck beträgt 117,17 ml/min  $\pm$  1,78 ml/min bei einer Implantationshöhe von - 6 mm.

In dem Annulusmodell mit einem Innendurchmesser von 26 mm ist der Zusammenhang zwischen einer tiefen Implantation der TAVP und niedriger Regurgitation nicht ganz so deutlich zu erkennen. Hier wird für eine Implantationshöhe von 0 mm sowie - 6 mm eine vergleichbare Regurgitation gemessen. Darüber hinaus steigt die Regurgitation mit zunehmendem Druck auf die geschlossene TAVP (Blutdruck) bei einem Implantationsdurchmesser von 26 mm schneller an. Auch die Absolutwerte sind bei größerem Durchmesser mindestens doppelt bis 10-fach so groß, wie bei kleinem Implantationsdurchmesser. Die höchste Regurgitation bei einem Blutdruck von 190 mmHg beträgt 1.437,25 ml/min  $\pm$  82,17 ml/min bei einer Implantationshöhe von - 2 mm. Aufgrund der sehr großen Regurgitation kann kein höherer Druck auf die geschlossene TAVP aufgebracht werden. Zukünftig muss eine Anpassung des Prüfstands in Form einer leistungstärkeren Pumpe vorgenommen werden, um auch bei großer Regurgitation den vollen Messbereich von 0 mmHg bis 200 mmHg abbilden zu kön-



**Abb. 34:** Implantierte *Evolut PRO* Bioprothese in einem Silikonmodell des aortalen Annulus, die Implantationshöhe  $D$  wird zwischen 0 mm und - 6 mm variiert.

nen. Die niedrigste Regurgitation bei einem maximalen Druck von 200 mmHg wird bei einer Implantationshöhe von - 6 mm gemessen und beträgt  $876,66 \text{ ml/min} \pm 74,72 \text{ ml/min}$ .



**Abb. 35:** Regurgitation einer *Evolut PRO* Bioprothese bei unterschiedlicher Implantationshöhe (0 mm bis - 6 mm) in einem Silikon-Modell des aortalen Annulus mit einem Innendurchmesser von 23 mm sowie 26 mm in Abhängigkeit steigenden Drucks auf die geschlossene TAVP bei retrogradem stationärem Fluss, dargestellt sind Mittelwert-Kurven  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 3$  Messungen sowie polynomische Trendlinien.

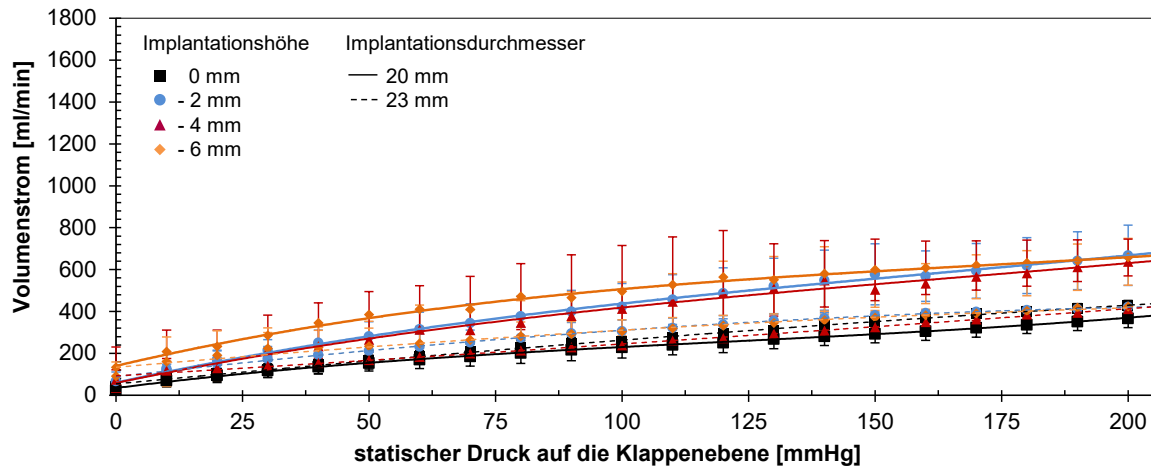
Für die *Lotus Valve* zeigt sich eine steigende Regurgitation mit zunehmendem Blutdruck. Allerdings wird hier die größte Regurgitation von  $688,08 \text{ ml/min} \pm 144,13 \text{ ml/min}$  bei einem Maximaldruck von 200 mmHg, einer Implantationshöhe von - 2 mm in einem Implantationsdurchmesser von 20 mm gemessen, vgl. Abb. 36. Darüber hinaus sind die Ergebnisse der beiden Einzelmessungen der beiden Prothesen unterschiedlich, was sich in den teilweise sehr großen Standardabweichungen widerspiegelt. Vorbehaltlich dieser, kann eine Zunahme der Regurgitation mit zunehmender Implantationshöhe festgestellt werden. Darüber hinaus ist die Regurgitation der *Lotus Valve* im stationären retrograden Fluss deutlich geringer als die der *Evolut PRO* Bioprothese. Die niedrigste Regurgitation bei Maximaldruck wird bei einer Implantationshöhe von 0 mm, d.h. bündig mit dem aortalen Annulusmodell bei 20 mm Implantationsdurchmesser gemessen. Sie beträgt  $366,22 \text{ ml/min} \pm 43,84 \text{ ml/min}$ .

Sherif *et al.* haben für eine Vorgängerversion der *Evolut PRO* Bioprothese, die CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), Kriterien zur Vorhersage der Regurgitation *in vivo* im Zusammenhang mit der Implantationshöhe entwickelt. In diesen Untersuchungen korreliert eine minimale PVR mit einer Implantationshöhe von - 10 mm bei einem Implantationsdurchmesser von 23 mm [202]. Da der aortale Annulus *in vivo* jedoch schwer zu identifizieren ist, wurde diese Implantationshöhe ausgehend von der Klappenebene (NCC/LCC) gemessen und ist daher nicht direkt mit der in dieser Arbeit definierten Implantationshöhe vergleichbar.

Ausgehend von der Anatomie liegen der aortale Annulus sowie der LVOT in einem Bereich von etwa - 10 mm bis - 20 mm unterhalb der Klappenebene [203]. Es kann also angenommen werden, dass die Implantationshöhe nach Sherif *et al.* in etwa der Implantationshöhe von - 2 mm bis - 4 mm entspricht. Um ausreichend zum aortalen Annulus abdichten zu können,



muss die jeweilige TAVP mit einer möglichst großen Fläche in dem Bereich des Annulus sowie des LVOT positioniert werden, andernfalls würde die TAVP nicht endothelialisieren und freie Enden des einflussseitigen Endes könnten zu einem erhöhten Thromboserisiko führen [49,204].



**Abb. 36:** Regurgitation einer *Lotus Valve* bei unterschiedlicher Implantationshöhe (0 mm bis - 6 mm) in einem Silikon-Modell des aortalen Annulus mit einem Innendurchmesser von 20 mm sowie 23 mm in Abhängigkeit steigenden Blutdrucks bei retrogradem stationärem Fluss auf die geschlossene Klappe, dargestellt sind Mittelwert-Kurven  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 2$  Messungen sowie polynomische Trendlinien.

Azadani *et al.* zeigen in einer *in vitro* Studie mit einer Evolut R TAVP, dem direkten Vorgängermodell der *Evolut PRO* Bioprothese, die Abhängigkeit der hydrodynamischen Eigenschaften von der Implantationshöhe der Prothese in einer chirurgisch implantierbaren Herzklappenprothese (valve-in-valve) [182]. In diesen dynamischen Versuchen in einem hydrodynamischen Kreislaufmodell zeigte sich, dass bei einer Implantationshöhe zwischen - 6 mm und - 8 mm die geringste Regurgitation gemessen wurde. Die Implantationshöhe wurde nach Azadani *et al.* ausgehend von dem Gerüst der chirurgisch implantierbaren Herzklappenprothese gemessen und ist somit hinsichtlich des Absolutwerts nicht direkt vergleichbar. Da zusätzlich Röntgenaufnahmen der valve-in-valve Konfiguration erstellt wurden, lässt sich jedoch schlussfolgern, dass die Implantationshöhe nach Azadani *et al.* in etwa einer Implantationshöhe von - 4 mm in der vorliegenden Arbeit entspricht. Demnach zeigen auch diese dynamischen Untersuchungen eine gute Vergleichbarkeit zu den stationären Versuchen in dieser Arbeit.

Die vorgestellte Methode eignet sich für die Untersuchung der PVR unter stationären Flussbedingungen. Die erzielten Ergebnisse können mit klinischen Ergebnissen sowie *in vitro* Untersuchungen verglichen werden und liefern vergleichbare Zusammenhänge zwischen der Implantationshöhe einer TAVP und deren PVR. Je nach TAVP-Typ muss eine optimale Implantationshöhe identifiziert werden. Es lassen sich keine generellen Kriterien für die Implantationshöhe einer TAVP identifizieren, da insbesondere die Regurgitation der TAVP durch das individuelle Design bestimmt wird.

Der Freisetzungsmechanismus einer TAVP (selbstexpandierend, ballonexpandierbar oder mechanisch-expandierbar) bestimmt den Sitz der Prothese im aortalen Annulus. Mit zukünftigen Untersuchungen der Radialkraft einer TAVP, eventuell sogar entlang der Prothesenhöhe in verschiedenen Bereichen, könnten zusätzliche Design-Parameter für den Zusammenhang zwischen Implantationshöhe, Regurgitation und Störung des Reizleitungssystems identifiziert werden.



## **6 Adaption von Prüfmethode n aus der Stenttechnologie zur Charakterisierung der Zellgröße und Röntgensichtbarkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen**

### **6.1 Charakterisierung der Zellgröße von Transkatheter-Aortenklappendesigns zur Bewertung der post-operativen Zugänglichkeit der Koronararterien**

Selbstexpandierende TAVP sind deutlich höher bzw. länger als TAVP mit anderen Freisetzungsmechanismen. Mit dem einflussseitigen Ende sind die TAVP im aortalen Annulus, mit dem ausstromseitigen Ende im sinutubulären Übergang oder bereits in der *aorta ascendens* verankert. Somit ist nahezu die gesamte Länge der Aortenwurzel durch die TAVP ausgekleidet. Die postoperative Zugänglichkeit der Koronararterien spielt daher eine wichtige Rolle bei der Auslegung des Stent-Designs der TAVP. Zu kleine Zellen am ausstromseitigen Ende der Prothese könnten zum einen den Blutfluss in die Koronararterien behindern, zum anderen erschweren sie eine eventuelle Passage der Arterien während einer später indizierten Stent-Implantation [200].

Darüber hinaus kann es insbesondere bei sogenannten valve-in-valve Operationen, bei denen eine TAVP in eine chirurgisch implantierte Bioprothese eingesetzt wird, zur Versperrung der Koronararterien kommen. Diese ist besonders kritisch, da hier ein zeitlich verzögerter Verschluss der Koronararterien auftritt, der zu einer stark erhöhten Krankenhaus-Sterblichkeit innerhalb von 24 h bis sieben Tagen führt [205–207].

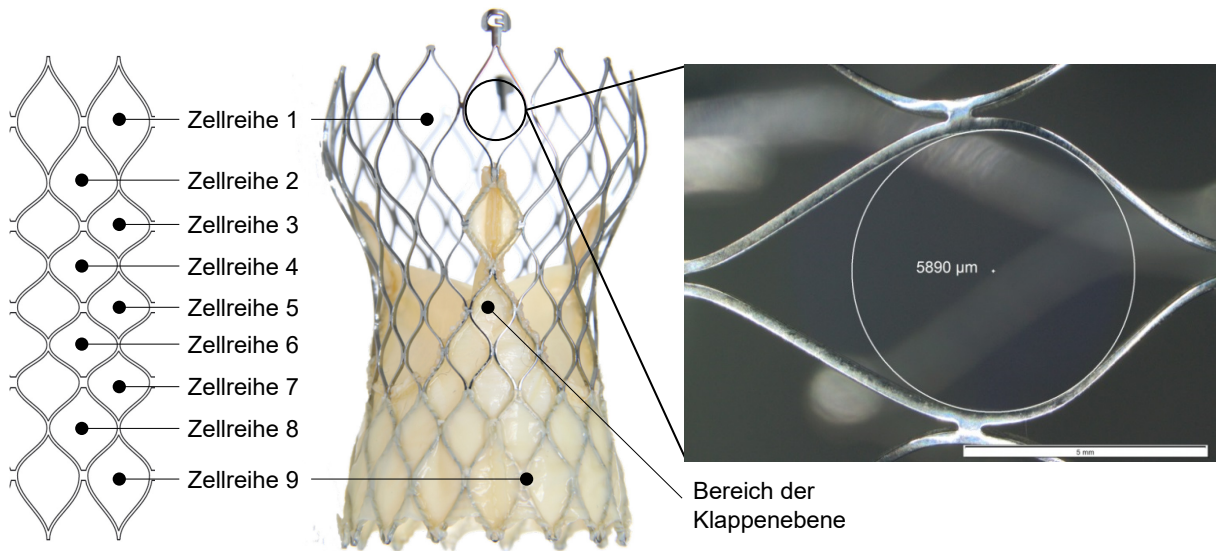
Nach Dodge *et al.* variiert der durchschnittliche Durchmesser der rechten Koronararterie (engl. right coronary artery, RCA), direkt am *sinus valsalva*, zwischen 2,8 mm  $\pm$  0,5 mm (n = 10) und 4,0 mm  $\pm$  0,6 mm (n = 20) je nach Alter, Geschlecht und einer eventuell dominant ausgeprägten Koronararterie der Patienten. Der Durchmesser des linken Hauptstamms (engl. left main, LM) am *sinus valsalva* ist etwas größer und variiert zwischen 4,3 mm  $\pm$  0,4 mm (n = 10) und 4,6 mm  $\pm$  0,5 mm (n = 10) [208].

Um TAVP-Designs hinsichtlich der Koronararterien-Zugänglichkeit charakterisieren und miteinander vergleichen zu können, wird auf Grundlage bekannter Messverfahren aus der Stenttestung eine Methode adaptiert, die Zellgröße des Stentdesigns über die Durchmesser virtuell erstellter Kreise zu beschreiben.

Mittels Auflichtmikroskop Olympus SZX 16 (Olympus, Tokio, Japan) sowie der integrierten kalibrierten Software (Olympus Stream, Tokio, Japan) wird daher der größtmögliche Kreis ermittelt, der in eine Zelle des Stents im dilatierten Zustand hineingelegt werden kann, vgl. Abb. 37.

Die Untersuchung wird im frei expandierten Zustand dreimal an jeder Zellreihe einer *Evo-lut PRO* Bioprothese (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) durchgeführt. Zellreihe 1 bezeichnet dabei die oberste Zellreihe am ausstromseitigen Ende, Zellreihe 9 die unterste Zellreihe am

einflussseitigen Ende der Prothese, jeweils entlang des Umfangs der *Evolut PRO* Bioprothese. Die Zellreihen 8 und 9 werden dabei für die Messung nicht berücksichtigt da hier der ab-luminal angebrachte Skirt aus Perikard den optischen Zugang zu der jeweiligen Zelle ver-sperrt, vgl. Abb. 37. Zu Beginn der Messung sowie nach ca. 1 min Messzeit wird die *Evo-lut PRO* Bioprothese immer wieder kurz im Wasserbad auf 37°C temperiert, um den dilatier-ten Zustand zu gewährleisten.



**Abb. 37:** Messung des Durchmessers virtuell erstellter, größtmöglicher Kreise an verschiedenen Zellreihen 1 bis 9 einer *Evolut PRO* Bioprothese zur Bestimmung der Koronararterien-Zugänglichkeit.

Die Zellgröße variiert in Abhängigkeit der Prothesenhöhe. Während in der obersten Zellreihe ein maximaler Kreisdurchmesser von  $6,14 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$  gemessen wird, beträgt dieser im mittleren Bereich der *Evolut PRO* Bioprothese, d.h. im Bereich der Klappenebene  $3,88 \text{ mm} \pm 0,17 \text{ mm}$ . Am einstromseitigen Ende der Prothese, oberhalb des Skirts (Zellreihe 7), beträgt der maximale Kreisdurchmesser  $4,19 \text{ mm} \pm 0,11 \text{ mm}$ . Alle Messergebnisse sind in Tab. 11 zusammenfassend dargestellt.

**Tab. 11:** Größter Kreisdurchmesser in [mm] innerhalb einer Zellreihe der *Evolut PRO* Bioprothese, Reihe 1 entspricht der obersten Zellreihe am ausstromseitigen Ende, Reihe 7 der untersten Zellreihe am ein-stromseitigen Ende der Prothese oberhalb des Skirts.

| Messung | Zellreihe<br>1 | Zellreihe<br>2 | Zellreihe<br>3 | Zellreihe<br>4 | Zellreihe<br>5 | Zellreihe<br>6 | Zellreihe<br>7 |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1       | 6,11           | 5,23           | 4,39           | 4,00           | 3,90           | 3,85           | 4,32           |
| 2       | 6,09           | 5,23           | 4,49           | 3,96           | 4,04           | 4,00           | 4,13           |
| 3       | 6,23           | 5,31           | 4,40           | 3,96           | 3,71           | 4,10           | 4,11           |
| MW      | 6,14           | 5,25           | 4,43           | 3,97           | 3,88           | 3,98           | 4,19           |
| Stdabw. | 0,08           | 0,04           | 0,06           | 0,02           | 0,17           | 0,13           | 0,11           |

Für die Bewertung der Koronararterien-Zugänglichkeit sind die Zellreihen am ausstromseiti-gen Ende von besonderer Relevanz, da diese, abhängig von der Implantationshöhe der TAVP, die Arterien blockieren können. An der beispielhaft untersuchten *Evolut PRO* Biopro-these kann gezeigt werden, dass die Koronararterien-Zugänglichkeit in diesem Bereich ge-

geben ist. Ab der Zellreihe vier entspricht die Zellgröße dem durchschnittlichen Durchmesser der LM von ca. 4,3 mm bis 4,6 mm [208]. Der interventionelle Kardiologe muss diese spezielle TAVP sehr genau positionieren, um den Abgang der LM nicht zu versperren. Grundsätzlich kann für das Stentdesign der *Evolut PRO* Bioprothese hinsichtlich der Koronararterien-Zugänglichkeit die Empfehlung gegeben werden, die Prothese etwas tiefer in den aortalen Annulus, d.h. weiter in den LVOT, zu implantieren, da am ausflussseitigen Ende der Prothese die Zellen deutlich größer sind, was das Risiko einer Blockade der Koronararterien minimiert.

## **6.2 Charakterisierung der Röntgensichtbarkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen**

Die genaue Positionierbarkeit sowie die Re-Positionierbarkeit von TAVP ist für die postoperative Funktionsfähigkeit der Prothese, also für den klinischen Langzeiterfolg, von besonderer Bedeutung [209,210]. Diese Implantierbarkeit einer TAVP wird maßgeblich durch die Handhabbarkeit am Delivery Catheter System beeinflusst.

Weiterhin spielt die Sichtbarkeit der TAVP im Röntgenbild während der Implantation eine wichtige Rolle. Da die Sichtbarkeit in kleinen Gefäßdurchmessern, wie z.B. den Koronararterien, entscheidend für den klinischen Erfolg ist, ist die *in vitro* Beurteilung der Röntgensichtbarkeit im Bereich der Stent-Therapie durch Messung der Röntgenstrahlungsschwächung bereits seit vielen Jahren etabliert und in verschiedenen Normen beschrieben. Die geltende deutsche Norm DIN 13273-7:2003-08 beschreibt die Anforderungen an die Prüfung der Röntgenstrahlungsschwächung von Kathetern, eine quantitative Bestimmung der Röntgenstrahlungsschwächung bzw. Röntgensichtbarkeit von Stents ist innerhalb des ASTM Standards F640-12 beschrieben [211,212]. Die maßgebende Norm zur Beurteilung von TAVP, die ISO 5840-3, gibt bislang keine derart detaillierten Anforderungen an die Untersuchung der Sichtbarkeit von TAVP und deren Delivery Catheter Systemen [10]. Hier ist nur die „Fähigkeit zur Visualisierung des implantierten Produkts und des Einführsystems während Einführung und Entfaltung sowie nach der Rücknahme des Einführsystems“ zu bewerten [10].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird daher eine Methode entwickelt, die Röntgensichtbarkeit von TAVP *in vitro* zu bewerten. Die Methodenentwicklung erfolgt in Anlehnung an die in der Stent-Therapie etablierten Normen DIN 13273-7:2003-08 sowie ASTM Standard F640-12 sowie an Methoden nach Schmidt *et al.*, die am Prüflabor für Kardio+Vaskuläre Produkte des IIB e.V. etabliert sind [213].

Neben der Messung der Röntgensichtbarkeit, kann anhand der Röntgenbilder ebenfalls die Längenänderung von TAVP während der Implantation gemessen werden. Diese Information ist für den interventionellen Kardiologen wichtig, da er diese Längenänderung während der Positionierung und dem Freisetzen der TAVP berücksichtigen muss.

### 6.2.1 Prüfaufbau und Prüfmethode

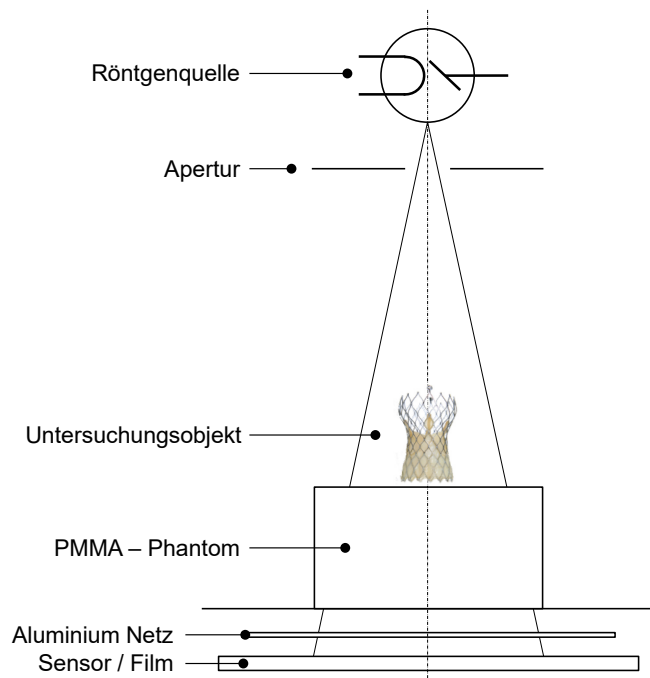
Der Prüfaufbau zur Messung der Röntgenstrahlungsschwächung besteht aus einem Polymethylmethacrylat (PMMA)-Phantom, welches für eine physiologische Röntgenstrahlabschwächung sorgt. Für die Untersuchung wird das Phantom auf einem Röntgentisch im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Zentrum für Radiologie der Universitätsmedizin Rostock positioniert, vgl. Abb. 39. Die verschiedenen, verwendeten Untersuchungsparameter sind in Tab. 12 zusammengefasst.

**Tab. 12:** Technische Parameter zur Durchführung der Röntgenuntersuchungen an TAVP.

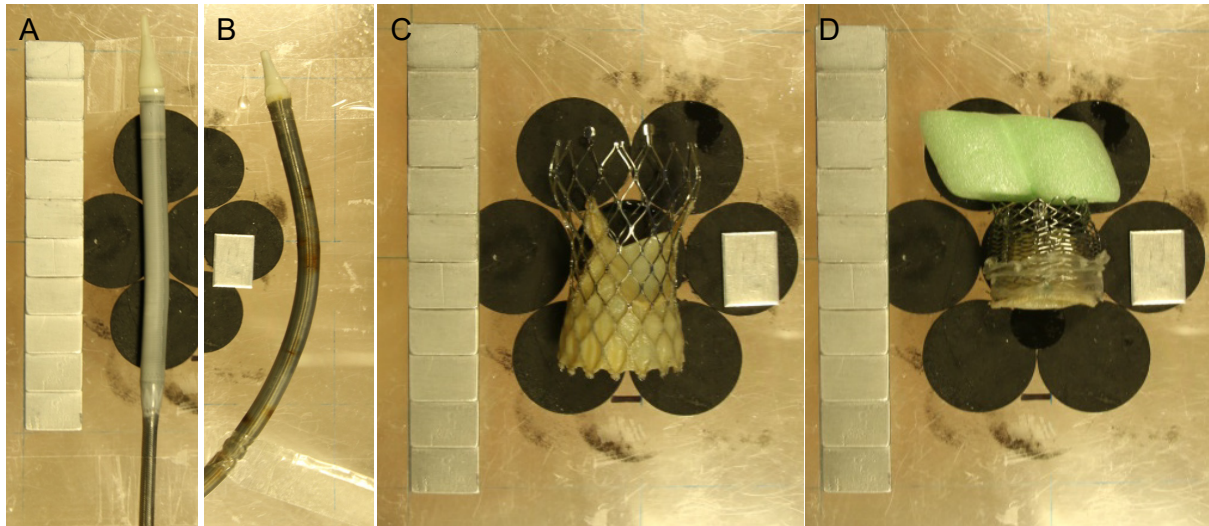
| Parameter                            | Eigenschaft / techn. Merkmal   |
|--------------------------------------|--|
| Röntgengerät                         | Philips Optimus, Bucky Diagnost (Philips, Amsterdam, Niederlande) (PM-02/2014) |
| Hochspannung                         | 70 kV  |
| Filter                               | 2,5 mm Aluminium (integriert)  |
| Abstand Röntgenquelle zum Bildsensor | 1150 mm  |
| Abstand Röntgenquelle zum Prüfobjekt | 1000 mm  |
| Röntgenphantom                       | PMMA, 150 mm   |
| Grid                                 | integriert   |

Für die Untersuchungen werden die *Evolut PRO* Bioprothese (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) sowie die *Lotus Valve* (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) charakterisiert. Es werden jeweils Röntgenaufnahmen des Delivery Catheter Systems mit geladener TAVP sowie von den freigesetzten TAVP aufgenommen.

Die beschriebenen Normen enthalten keinerlei Grenz- oder Orientierungswerte zur quantitativen Beurteilung der Röntgensichtbarkeit von Stents oder Kathetern. Daher wird zusätzlich zum Prüfobjekt ein Aluminiumphantom mit unterschiedlich dicken Stufen im Bereich von 1 mm bis 10 mm in die Prüfanordnung integriert, um den berechneten Röntgenkontrast der Prüfobjekte mit dem Kontrast von Aluminium vergleichen zu können, vgl. Abb. 39.



**Abb. 38:** Schematischer Prüfaufbau nach DIN 13273-7 zur Bestimmung der Röntgendichte verschiedener Prüfobjekte, nach [214].



**Abb. 39:** Versuchsaufbau für die Untersuchung der Röntgensichtbarkeit von TAVP, Enveo R Delivery Catheter System (A), freigesetzte *Evolut PRO* Bioprothese (C) beides Medtronic (Minneapolis, MN, USA), Lotus Valve Delivery Catheter System (B) und freigesetzte *Lotus Valve* (D) beides Boston Scientific (Marlborough, MA, USA), zur Stabilisierung der *Lotus Valve* wird ein Stück Styropor eingesetzt (D, grün). Am linken Bildrand ist das Aluminiumphantom mit unterschiedlich dicken Stufen im Bereich von 1 mm bis 10 mm zu erkennen.

Die quantitative Bestimmung der Röntgenstrahlschwächung bzw. Röntgensichtbarkeit der Prüfobjekte erfolgt nach ASTM Standard F640-12. Hierfür wird zunächst der Grauwert der Pixel im Bereich der Prüfobjekte  $G$  sowie der mittlere Grauwert im unmittelbaren Bereich neben dem Prüfobjekt  $G_0$  bestimmt. Der Röntgenkontrast  $R_C$  des jeweiligen Prüfobjekts entspricht der absoluten Differenz dieser Grauwerte und kann nach Gleichung (14) berechnet werden.

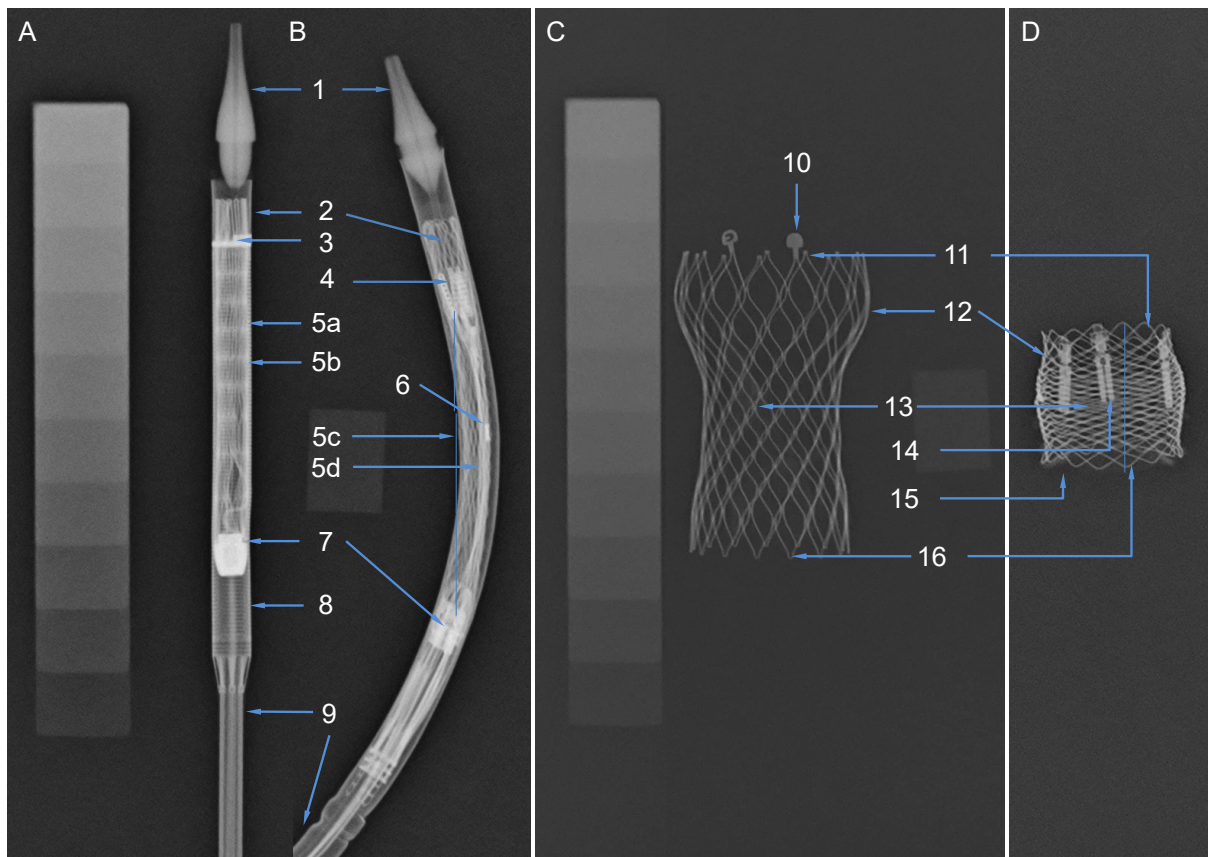
$$R_C = G - G_0 \quad (14)$$

Darüber hinaus wird der Röntgenkontrast der Prüfobjekte mit dem Röntgenkontrast einer Aluminiumplatte definierter Dicke verglichen. Hierfür wird zunächst der Röntgenkontrast der einzelnen Abschnitte der Aluminiumplatte mit unterschiedlicher Dicke von 1 mm ( $R_{C, Al 1 mm}$ ) bis 10 mm ( $R_{C, Al 10 mm}$ ) berechnet. Anschließend kann der Röntgenkontrast des Prüfobjekts  $R_C$  mit der Dicke einer jeweiligen Aluminiumplatte verglichen werden. Der Versuchsaufbau für die röntgentechnische Untersuchung der Delivery Catheter Systeme mit geladener Prothese sowie der freigesetzten TAVP ist in Abb. 39 dargestellt.

## 6.2.2 Vergleich der Röntgensichtbarkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen

Für die Beurteilung der Röntgensichtbarkeit der TAVP während der Implantation sind die Röntgenbilder der Delivery Catheter Systeme mit geladener TAVP sowie die beiden freigesetzten TAVP in Abb. 40 dargestellt. An den markierten Positionen entlang der Prüfobjekte wird der Röntgenkontrast  $R_C$  nach ASTM F640-12 ebenso berechnet, wie der Kontrastfaktor  $K$  im Vergleich zu der dargestellten Aluminiumplatte mit unterschiedlicher Dicke. Die Ergebnisse sind in Tab. 13 zusammengefasst.





**Abb. 40:** Röntgenbilder des Enveo R Delivery Catheter Systems (A), der freigesetzten *Evolut PRO* Bioprothese (C) beides Medtronic (Minneapolis, MN, USA), des Lotus Valve Delivery Catheter Systems (B) und der freigesetzten *Lotus Valve* (D) beides Boston Scientific (Marlborough, MA, USA); im linken Bildteil ist das Aluminium-Phantom unterschiedlicher Dicke dargestellt (A und C); an den markierten Positionen 1 - 16 wurde der Röntgenkontrast nach ASTM F640-12 sowie der Kontrastfaktor im Vergleich zum Aluminium-Phantom berechnet.

Es zeigt sich, dass beide TAVP im geladenen Zustand im Delivery Catheter System eine vergleichbare Röntgendichte aufweisen, vgl. Tab. 13. Im geladenen Zustand entspricht die Röntgendichte der *Evolut PRO* Bioprothese der Röntgendichte einer 10,66 mm bis 12,73 mm dicken Aluminiumplatte. Für die *Lotus Valve* beträgt dieser Wert 7,5 mm bis 13,19 mm. Im freigesetzten Zustand wird für die *Evolut PRO* Bioprothese ein Röntgenkontrast von 56,64 im Ausstrombereich sowie 27,51 im Einstrombereich ermittelt, was einer Dicke von 4,49 mm bzw. 2,82 mm Aluminium entspricht.

Es kann vermutet werden, dass der abluminal angebrachte Skirt aus Perikard die Röntgensichtbarkeit herabsetzt. Die *Lotus Valve* ist weniger röntgendicht. So wird hier im Ausstrombereich eine Röntgendichte von 22,51 (2,35 mm Aluminium) sowie 35,91 (3,64 mm Aluminium) im Einstrombereich bestimmt. Hier scheint der abluminal angebrachte Skirt aus PET, die Röntgendichte leicht zu erhöhen. Vergleichswerte zur Röntgensichtbarkeit sind in der bekannten Literatur bislang weder für Stents noch für TAVP zu finden.

**Tab. 13:** Ermittelte Grauwerte sowie berechneter Röntgenkontrast des Enveo R Delivery Catheter Systems, des Lotus Valve Delivery Catheter Systems, der *Evolut PRO* Bioprothese vs. *Lotus Valve* nach DIN 13273-7:2003-08 sowie ASTM F640-12, Messpositionen (MP) nach Abb. 40.

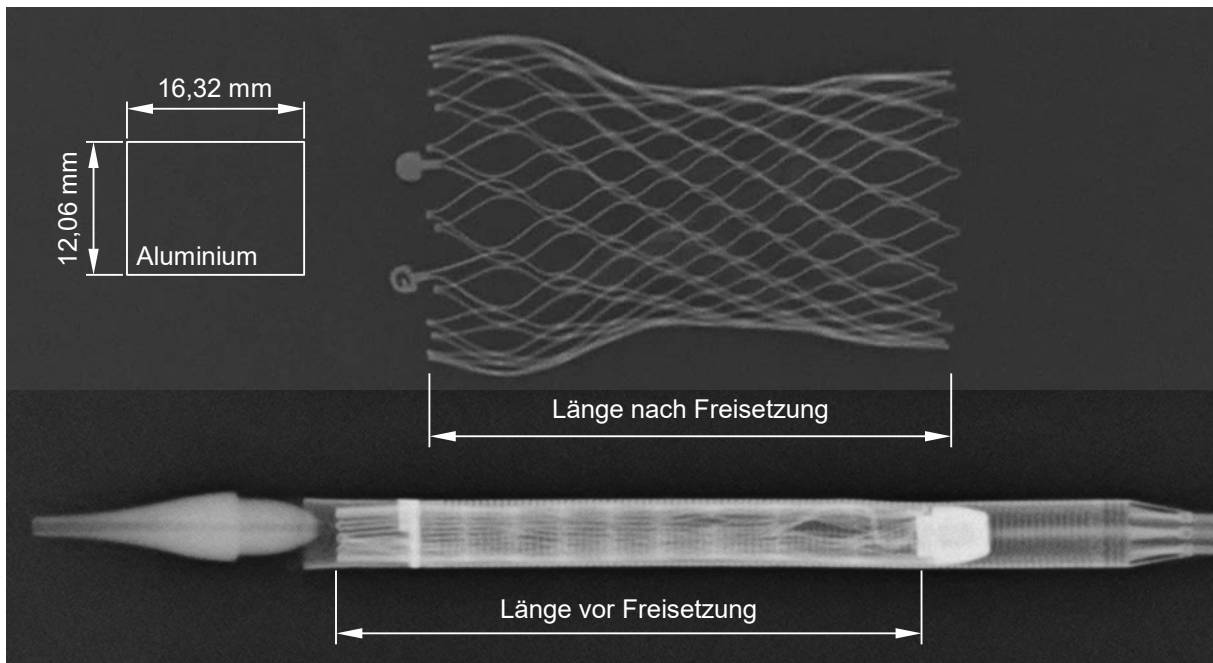
| MP | Beschreibung   | TAVP               | G      | G <sub>0</sub> | R <sub>c</sub> | K<br>[mm Al] |
|----|--|--------------------|--------|----------------|----------------|--------------|
| 1  | Distales Ende des Katheters (engl. tip)  | <i>Evolut PRO</i>  | 137,01 | 40,72          | 96,29          | 11,56        |
|    |  | <i>Lotus Valve</i> | 154,42 | 37,84          | 116,58         | 10,08        |
| 2  | Distales Ende der Prothese im Delivery Catheter System (Einstromseite)                 | <i>Evolut PRO</i>  | 122,78 | 38,60          | 84,18          | 10,66        |
|    |  | <i>Lotus Valve</i> | 134,29 | 36,65          | 97,64          | 7,49         |
| 3  | Röntgendichte Markierung   | <i>Evolut PRO</i>  | 196,95 | 38,90          | 158,05         | 19,86        |
|    |  | <i>Lotus Valve</i> | n. n.  | n. n.          | n. n.          | n. n.        |
| 4  | Verankerungen und Verschlussmechanismus zwischen Prothese und Delivery Catheter System | <i>Evolut PRO</i>  | n. n.  | n. n.          | n. n.          | n. n.        |
|    |  | <i>Lotus Valve</i> | 195,30 | 39,99          | 155,31         | 12,70        |
| 5a | <i>Evolut PRO</i> Bioprothese (Knotenpunkt) im Delivery Catheter System                | <i>Evolut PRO</i>  | 137,27 | 38,09          | 99,18          | 12,73        |
| 5b | <i>Evolut PRO</i> Bioprothese im Delivery Catheter System                              | <i>Evolut PRO</i>  | 122,78 | 38,60          | 84,18          | 10,66        |
| 5c | <i>Lotus Valve</i> im Delivery Catheter System   | <i>Lotus Valve</i> | 124,31 | 33,89          | 90,42          | 7,51         |
| 5d | <i>Lotus Valve</i> im Delivery Catheter System, Überlagerung mehrerer Streben          | <i>Lotus Valve</i> | 188,25 | 37,41          | 150,84         | 13,19        |
| 6  | Verbindungsstelle des Stent-Drahts   | <i>Lotus Valve</i> | 211,97 | 36,33          | 175,64         | 15,81        |
| 7  | Proximale Verbindung zwischen Prothese und Delivery Catheter System                    | <i>Evolut PRO</i>  | 207,24 | 38,85          | 168,38         | 21,19        |
|    |  | <i>Lotus Valve</i> | 220,56 | 36,46          | 184,10         | 16,51        |
| 8  | Kapsel des Delivery Catheter Systems   | <i>Evolut PRO</i>  | 130,38 | 40,47          | 89,91          | 10,86        |
| 9  | Delivery Catheter System   | <i>Evolut PRO</i>  | 93,04  | 40,14          | 52,90          | 6,04         |
|    |  | <i>Lotus Valve</i> | 108,32 | 41,72          | 66,60          | 4,13         |
| 10 | Frame Paddles  | <i>Evolut PRO</i>  | 96,94  | 40,30          | 56,64          | 5,65         |
| 11 | Freigesetzte TAVP, Ausstromseite   | <i>Evolut PRO</i>  | 85,78  | 40,35          | 45,43          | 4,48         |
|    |  | <i>Lotus Valve</i> | 63,50  | 40,99          | 22,51          | 2,35         |
| 12 | Freigesetzte TAVP, Randbereich   | <i>Evolut PRO</i>  | 113,30 | 35,91          | 77,39          | 8,54         |
|    |  | <i>Lotus Valve</i> | 124,45 | 36,94          | 87,51          | 9,85         |
| 13 | Freigesetzte TAVP, Klappenebene  | <i>Evolut PRO</i>  | 94,80  | 39,21          | 55,59          | 5,70         |
|    |  | <i>Lotus Valve</i> | 108,71 | 42,90          | 65,81          | 6,04         |
| 14 | Freigesetzte TAVP, Verschlussmechanismus   | <i>Lotus Valve</i> | 206,96 | 41,50          | 165,46         | 16,60        |
| 15 | Freigesetzte TAVP, Polymer-Skirt   | <i>Lotus Valve</i> | 92,44  | 39,37          | 53,07          | 5,33         |
| 16 | Freigesetzte TAVP, Einstromseite   | <i>Evolut PRO</i>  | 66,50  | 38,99          | 27,51          | 2,82         |
|    |  | <i>Lotus Valve</i> | 76,00  | 40,09          | 35,91          | 3,64         |

TAVP – transcatheter aortic valve prostheses, MP – Messposition, G – Grauwert des Prüfobjekts, G<sub>0</sub> – Grauwert des Untergrunds, R<sub>c</sub> – Röntgenkontrast (G<sub>0</sub>-G), K – Kontrastfaktor im Vergleich zum Aluminiumphantom

### 6.2.3 Messung der Längenänderung bei Implantation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen mit Hilfe von Röntgenuntersuchungen

Zur Beurteilung der Implantierbarkeit einer TAVP ist auch die Längenänderung während des Freisetzens der Prothese von Bedeutung. Da die Position der TAVP im aortalen Annulus von großer Bedeutung für die PVR ist, müssen Kardiologen diese Längenänderung zur genauen Positionierung der Prothese im aortalen Annulus berücksichtigen [214].

Da die Bestimmung der Länge der TAVP im geladenen Zustand im Delivery Catheter System mit klassischen, optischen Messmethoden nicht möglich ist, wird aus diesem Grund die Längenänderung der TAVP anhand der unter 6.2.2 aufgenommenen Röntgenbilder gemessen. Für diese Messung der Längenänderung wird eine Aluminiumplatte mit den Abmessungen 16,32 mm x 12,06 mm in die Versuchsanordnung integriert. Diese Platte dient bei der Auswertung des Bildmaterials als Maßstab für die Längenbestimmung. Das Messprinzip ist beispielhaft in Abb. 41 dargestellt.



**Abb. 41:** Messprinzip zur Bestimmung der Längenänderung während des Freisetzens einer TAVP mit Hilfe von Röntgenbildern am Beispiel der *Evolut PRO* Bioprothese.

Die Länge der *Evolut PRO* Bioprothese im Enveo R Delivery Catheter System beträgt 54,32 mm, ohne die Frame Paddles, d.h. die Ösen zur Verankerung der TAVP im Delivery Catheter System. Diese können für die Längenmessung nicht berücksichtigt werden, da das Frame Paddle Attachment am Delivery Catheter System eine höhere Röntgendichte aufweist und daher die Frame Paddles überdeckt, vgl. Abb. 40. Nach dem Freisetzen kann eine Prothesenlänge von 47,56 mm, ohne Frame Paddles gemessen werden. Die Verkürzung beim Freisetzen bzw. der Implantation beträgt demnach 6,76 mm.



Die *Lotus Valve* Prothese ist im geladenen Zustand im Delivery Catheter System durch ihre abweichende Bauweise, d.h. aufgrund des geflochtenen Stents, mit 65,28 mm deutlich länger. Nach dem Freisetzen, nachdem der Mechanismus zum Verschließen der Prothese geschlossen wurde, ist die Prothese noch 24,30 mm lang. Nach Grube *et al.* sowie Tchetché *et al.* beträgt die Länge einer *Lotus Valve* der Größe 23 mm im Katheter ca. 70 mm sowie ca. 19 mm im freigesetzten Zustand [215,216]. Da die Werte vergleichbar zu den eigenen Messergebnissen sind, kann die beschriebene Methode zur Bestimmung der Längenänderung der TAVP bei Implantation als geeignet bezeichnet werden.

## 7 Beiträge zur Untersuchung der Betriebsfestigkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen

Die *in vivo* Betriebsfestigkeit von TAVP ist eine der wesentlichen Forschungsfragestellungen in der klinischen Literatur da sie entscheidend für die Ausweitung der Therapieform TAVI von Patienten mit hohem oder mittlerem Operationsrisiko hin zu jüngeren Patienten mit niedrigem Operationsrisiko ist [57,58,217]. Untersuchungen zur Betriebsfestigkeit von TAVP sind *in vivo* nicht möglich, da negative Testergebnisse mit einem extremen Risiko für den Patienten verbunden und mit dessen Leben teilweise nicht vereinbar sind. Aus diesem Grund werden im folgenden Abschnitt Beiträge erarbeitet, um *in vitro* Betriebsfestigkeitsuntersuchungen zu optimieren, die bislang nur als einfache bestanden – nicht bestanden Tests durchgeführt werden.

Zunächst wird eine Methode vorgestellt, die es ermöglicht, die radiale Verformung einer TAVP bei steigendem Druck auf die geschlossene Prothese zu messen. Auf diese Weise wird die physiologische Belastung für jeden individuellen TAVP-Typ anhand einer maximalen radialen Verformung beschrieben. Diese Verformung kann in späteren Betriebsfestigkeitsuntersuchungen als Referenz herangezogen werden. Es kann damit überprüft werden, ob eine TAVP bei erhöhter Prüffrequenz noch mit physiologisch relevantem Blutdruck belastet wird oder ob nicht-physiologische Lasten auf die TAVP wirken, die zu einem verfrühten Versagen der Prothese führen könnten.

Für Betriebsfestigkeitsuntersuchungen ist eine Erhöhung der Prüffrequenz von physiologischen 1 Hz auf 10 Hz bis 20 Hz notwendig, um die zu erfüllende Lastspielzahl von mindestens 200 Millionen Lastwechseln in einer möglichst kurzen Zeit zu realisieren [10]. Darüber hinaus können bei erhöhter Frequenz schneller Aussagen über die Wirkung der Lastspiele auf die Betriebsfestigkeit von TAVP getroffen werden, was zukünftig Entwicklungszeit und damit auch -kosten einsparen könnte. Die Höhe der Prüffrequenz wird vornehmlich durch die Sicherstellung einer vollständigen Öffnung sowie eines vollständigen Schlusses der TAVP limitiert.

Darüber hinaus kann eine erhöhte Prüffrequenz Einfluss auf die verwendeten Werkstoffe nehmen. Der Stent vieler TAVP besteht aus einer NiTi-Legierung und muss zum Nachweis der Betriebsfestigkeit zum einen separat und zum anderen als vollständige TAVP im Rahmen eines beschleunigten Dauertests charakterisiert werden [10].

Während dieser beschleunigten, zyklischen Belastung kann es aufgrund von Hysterese innerhalb der NiTi-Legierung in Strukturbereichen, die hohen Dehnungsamplituden ausgesetzt sind, zu einer lokalen Temperaturerhöhung im Stent kommen [218,219]. Diese Temperaturerhöhung ist potenziell mit einer Beeinflussung der mechanischen Eigenschaften des Stent-Werkstoffs sowie eventuellen verfrühten Stentbrüchen an den maximal beanspruchten Stellen des TAVP-Stents assoziiert [220]. Aus diesem Grund sollen die folgenden Untersuchungen, die mit der Frequenzerhöhung verbundene Erwärmung der NiTi-Stents von TAVP klären.

## **7.1 Charakterisierung des radialen Last-Verformungs-Verhaltens von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit steigenden stationären Drucks auf die Klappenebene**

### ***Prüfaufbau und Prüfmethode***

Für die Messungen wird der in Abschnitt 5.1 beschriebene Prüfstand zur Untersuchung der Regurgitation von TAVP unter stationären Flussbedingungen eingesetzt. Die Dokumentation des radialen Last-Verformungs-Verhaltens erfolgt bei der in der jeweiligen IFU definierten Implantationshöhe. Für die untersuchte *Evolut PRO* Bioprothese entspricht diese - 4 mm bzw. - 2 mm für die *Lotus Valve*. Die radiale Last-Verformung wird mit Hilfe einer digitalen Spiegelreflexkamera Canon EOS 70D (Canon, Tokio, Japan) in Verbindung mit einem Sigma DC 18-250mm 1:3.5-6.3 Makro HSM Objektiv (Sigma, Rödermark, Deutschland) charakterisiert, vgl. Abb. 31 (Nr. 8). Die Untersuchungen erfolgen wiederum in den beiden für die jeweilige TAVP charakteristischen Ziel-Implantationsdurchmessern, d.h. 20 mm sowie 23 mm für die *Lotus Valve* und 23 mm sowie 26 mm für die *Evolut PRO* Bioprothese.

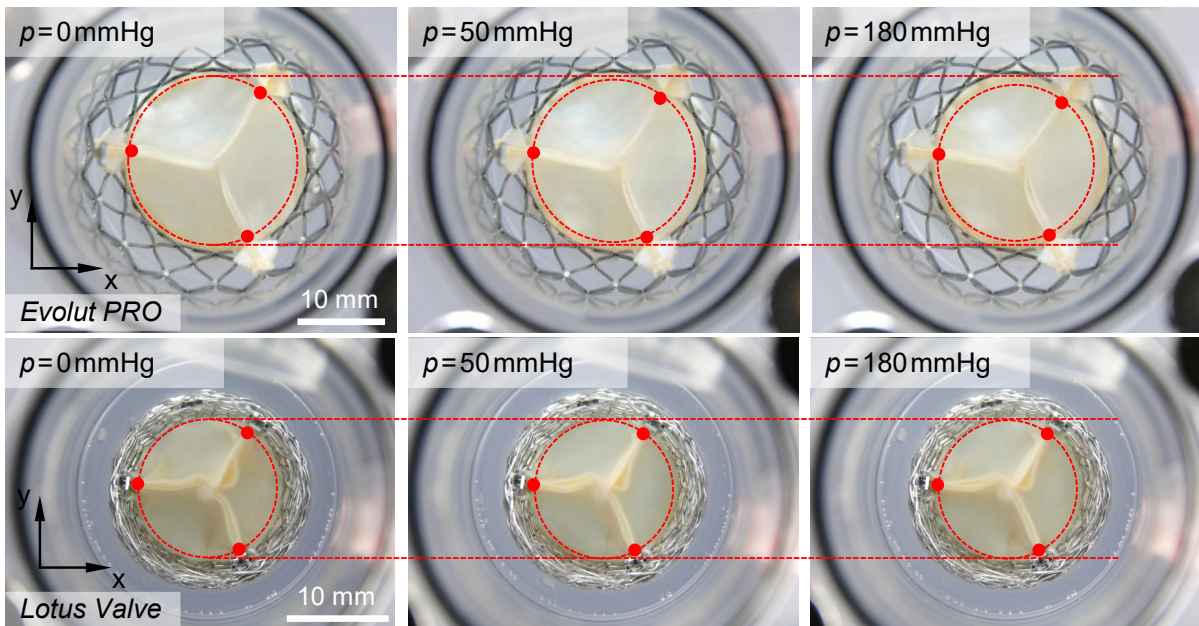
Zu Beginn jeder Messung erfolgt die Bestimmung der x-y-Koordinaten dreier charakteristischer Attachment-Punkte mit Hilfe des Messprojektors (SprintMVP 200, Quality Vision International Rochester, USA) zur Berechnung des Ausgangsdurchmessers der TAVP in Höhe der Klappenebene, vgl. Abb. 42. Der Durchmesser eines Kreises durch diese drei Punkte ergibt sich entsprechend der Kreisgleichung.

Das radiale Last-Verformungs-Verhalten unter stationären Flussbedingungen wird in einem Blutdruckbereich auf die geschlossene TAVP von 0 – 200 mmHg in 10 mmHg Inkrementen charakterisiert. Hierfür wird bei jeder Druckstufe ein Foto der geschlossenen TAVP aufgenommen.

Für die Auswertung der Druck-Durchmesser-Kennlinien erfolgt eine Bildanalyse der aufgenommenen Fotos. Die x-y-Koordinaten der drei charakteristischen Attachment-Punkte (vgl. rote Punkte in Abb. 42) werden hierzu mit Hilfe von Photoshop CS5 (Adobe, San José, CA, USA) manuell ermittelt. Eine Messung der Verschiebung in z-Richtung erfolgt nicht. Der sich aus den x-y-Koordinaten der drei Attachment-Punkte ergebende Durchmesser bei 0 mmHg wird mit der entsprechenden Referenzmessung mit Hilfe des Messprojektors SprintMVP (Quality Vision International Inc., Rochester, USA) abgeglichen, woraus sich ein Maßstab für die Auswertung der weiteren Messungen bei inkrementell steigendem Druck ergibt.

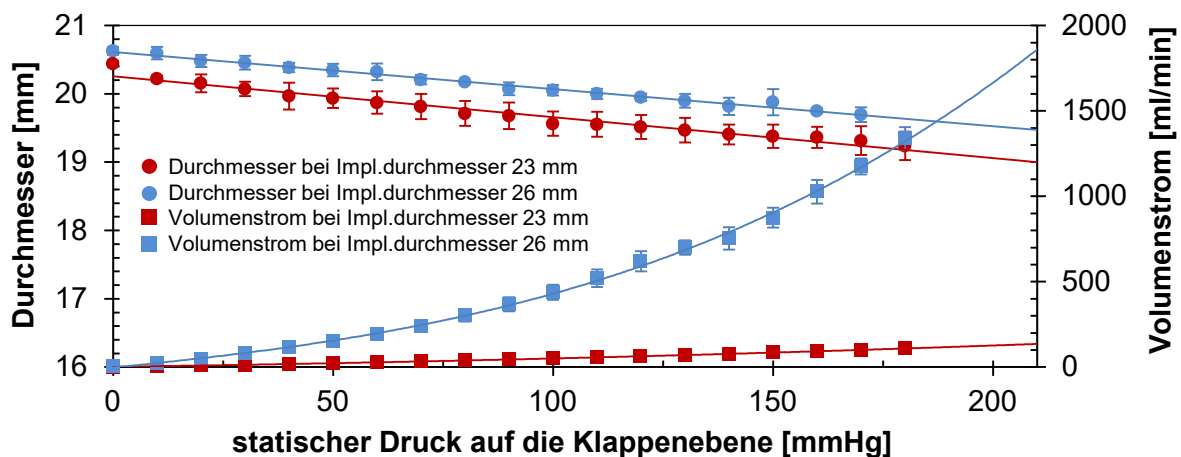
### ***Radiales Last-Verformungs-Verhalten von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit steigenden stationären Drucks auf die Klappenebene***

Die charakteristischen Attachment-Punkte und deren lastabhängige radiale Verformung bei steigendem Blutdruck auf die geschlossene TAVP sind in Abb. 42 exemplarisch dargestellt. Der Durchmesser des durch die drei Punkte definierten Kreises sinkt mit steigendem Blutdruck.



**Abb. 42:** Darstellung des Last-Verformungs-Verhaltens von *Evolut PRO* Bioprothese vs. *Lotus Valve* im idealisierten, glatten aortalen Annulusmodell; Bei steigendem Druck  $p$  auf die geschlossene Herzklappe nimmt der durch die drei Attachment-Punkte (●) definierte Durchmesser ab.

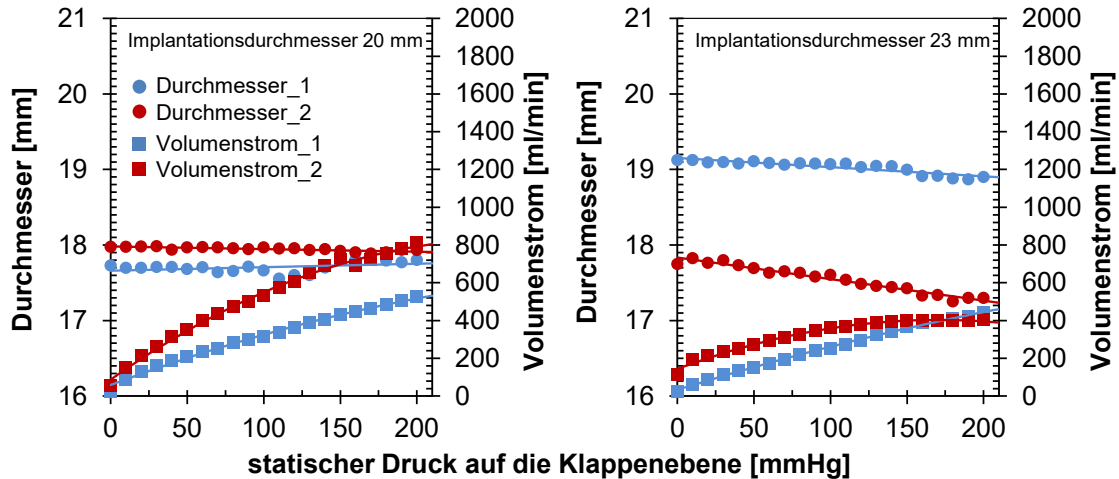
Die radiale Verformung der *Evolut PRO* Bioprothese in einem Implantationsdurchmesser von 23 mm beträgt  $50 \pm 40 \mu\text{m}$  pro 10 mmHg. Die maximale Verformung bei einem Druck von 200 mmHg beträgt  $1,3 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ . In einem Implantationsdurchmesser von 26 mm wird eine Verformung von  $60 \mu\text{m} \pm 40 \mu\text{m}$  pro 10 mmHg und  $1,0 \text{ mm} \pm 0,1 \text{ mm}$  bei Maximaldruck gemessen. Abb. 43 zeigt die Ergebnisse der verschiedenen Messungen.



**Abb. 43:** Zusammenfassung der Druck-Durchmesser sowie Druck-Volumenstrom-Kennlinien der Messungen an einer *Evolut PRO* Bioprothese in Modellen des aortalen Annulus mit einem Innendurchmesser von 23 mm sowie 26 mm, dargestellt sind jeweils  $n = 3$  Messungen.

Die *Lotus Valve* weist aufgrund ihres geflochtenen Stents eine deutlich größere Radialkraft auf. Darüber hinaus ist sie kürzer als die *Evolut PRO* Bioprothese, was den lasteinleitenden Hebel verkürzt. Weiterhin sind die Attachments der Klappentaschen direkt am stabilen Verschlussmechanismus zur mechanischen Verankerung des Stents selbst angebracht, was zu einer weiteren Erhöhung der radialen Festigkeit führt. Aus diesen Gründen kann für beide *Lotus Valve* Prothesen nur eine sehr geringe radiale Last-Verformung gemessen werden. Im

kleineren Implantationsdurchmesser von 20 mm beträgt diese  $0,00 \mu\text{m} \pm 20 \mu\text{m}$  pro 10 mmHg sowie  $20 \mu\text{m} \pm 20 \mu\text{m}$  pro 10 mmHg bei einem Implantationsdurchmesser von 23 mm, vgl. Abb. 44. Die Verformung bei einem maximalen Blutdruck von 200 mmHg auf die geschlossene TAVP beträgt  $40 \mu\text{m}$  in beiden untersuchten Implantationsdurchmessern.



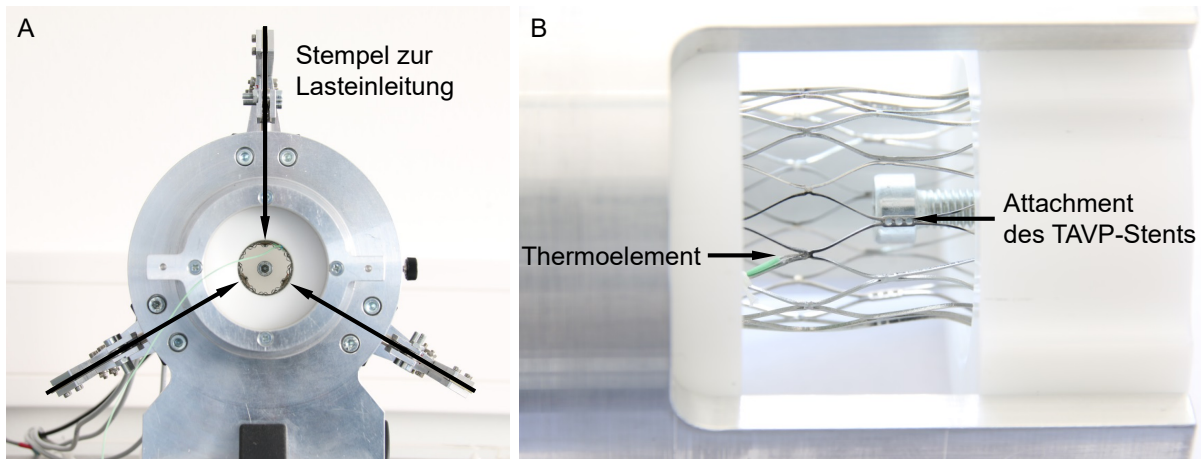
**Abb. 44:** Druck-Durchmesser sowie Druck-Volumenstrom-Kennlinien der Einzelmessungen an zwei verschiedenen *Lotus Valve* Prothesen in Modellen des aortalen Annulus mit einem Innendurchmesser von 20 mm sowie 23 mm.

Die maximale Verformung, die für die beiden untersuchten TAVP gemessen wird, beträgt demnach  $1,3 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ . Dieser Messwert kann zukünftig als Referenz für Betriebsfestigkeitsuntersuchungen mindestens von *Evolut PRO* Bioprothesen herangezogen werden. Untersuchungen weiterer TAVP-Typen sind notwendig, um diese radiale Last-Verformung als allgemeingültigen Wert für eine physiologische Belastung angeben zu können. Darüber hinaus können die Ergebnisse zur Validierung zukünftiger Finite-Element-Analysen oder Fluid-Struktur-Interaktionen genutzt werden sofern TAVP-Typ und Belastungssituation übereinstimmen [221–224].

## 7.2 Messung der lokalen Erwärmung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen während zyklischer Dauerbelastung

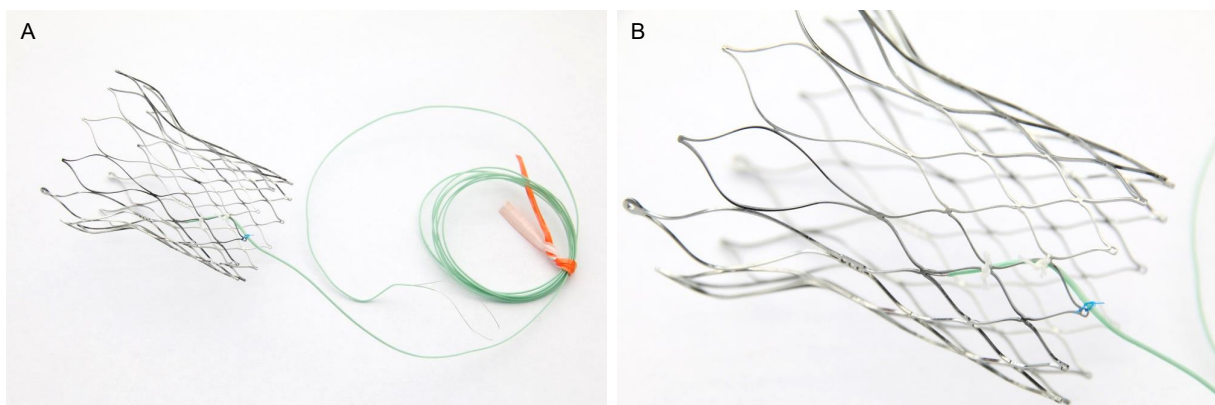
### Prüfaufbau und Prüfmethode

Für die Untersuchungen wird ein Prüfstand zur zyklischen Belastung von TAVP-Stents genutzt. Der Prüfstand ist eine Eigenentwicklung des IIB e.V./IBMT und verfügt über einen elektrodynamischen Antrieb, dessen lineare axiale Bewegung durch Umlenkmechanismen auf eine radiale Beanspruchung in drei Richtungen umgewandelt wird. Die Lasteinleitung in den TAVP-Stent erfolgt durch drei radial angeordnete Stempel, die um den Umfang des TAVP-Stents äquidistant verteilt sind und direkt auf Höhe des Attachments des TAVP-Stents ansetzen, vgl. Abb. 45. Der Durchmesser der Stent-Aufnahme im Einstrombereich beträgt 23 mm sowie 28,5 mm am ausstromseitigen Ende.



**Abb. 45:** Darstellung der Lasteinleitung in den TAVP-Stent (A) sowie Positionierung des TAVP-Stents im Prüfstand zur zyklischen Belastung (B).

Zur Charakterisierung der frequenzabhängigen Temperaturänderung an einem TAVP-Stent-Prototyp wird ein Polytetrafluorethylen (PTFE)-isoliertes Thermoelement (55TC-TT-I-36-1M, Omega, Deckenpfronn, Deutschland) mit einem Messpunkt von 0,39 mm mit Sofortklebstoff (Loctite 4031, Henkel, Garching, Deutschland) direkt an einem Strut des Stents angeklebt, vgl. Abb. 46. Das Thermoelement wird eine Zellreihe unter dem Attachment des TAVP-Stents positioniert, da in der Nähe des Attachments die größte Spannung, Verformung und damit dynamische Beanspruchung zu erwarten ist. Ein zweites Thermoelement zur Messung der Umgebungstemperatur wird zentrisch innerhalb des TAVP-Stents frei schwingend ohne Kontakt zum Stent positioniert.

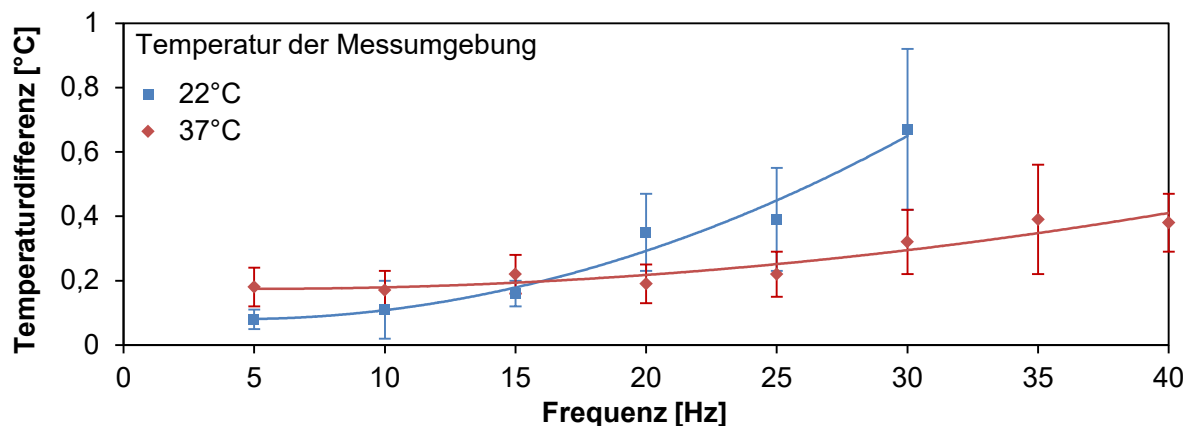


**Abb. 46:** TAVP-Stent mit PTFE-isoliertem Thermoelement zur Charakterisierung der frequenzabhängigen Temperaturänderung während zyklischer Belastung.

Zur Charakterisierung der frequenzabhängigen lokalen Temperaturänderung des TAVP-Stents werden zwei Versuchsreihen bei unterschiedlicher Temperatur, d.h.  $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  sowie  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  an Luft durchgeführt. In den Versuchsreihen wird die Prüffrequenz von 5 Hz auf 30 Hz bzw. 40 Hz in Schritten von 5 Hz erhöht. Die Deformationsamplitude der Stempel bzw. des TAVP-Stents wird aus den in Abschnitt 7.1 beschriebenen Untersuchungen übertragen. Es wird eine radiale Verschiebung der Attachments von 1,3 mm aufgebracht. Eine Messung erfolgt für einen Zeitraum von 30 min.

### **Frequenzabhängige Temperaturerhöhung eines Transkatheter-Aortenklappenprothesen-Stents während zyklischer Belastung**

Die frequenzabhängige Erwärmung von TAVP-Stents während einer zyklischen Beanspruchung kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden. Im untersuchten Frequenzbereich wird bei Umgebungstemperatur ( $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) sowie einer TAVP-Stent-Deformation von 1,3 mm eine maximale Erwärmung von  $0,67^{\circ}\text{C} \pm 0,25^{\circ}\text{C}$  bei 30 Hz ermittelt. In einer temperierten Umgebung bei  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  beträgt die maximale gemessene Temperaturdifferenz  $0,39^{\circ}\text{C} \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  bei 35 Hz, vgl. Abb. 47.



**Abb. 47:** Temperaturdifferenz zwischen TAVP-Stent und Umgebung in Abhängigkeit der Prüffrequenz; dargestellt sind Messwert-Mittelwerte und Standardabweichungen aus 30 minütigen Messungen sowie polynomische Trendlinien.

Die Untersuchungen erfolgen an Luft, d.h. aufgrund des höheren Wärmeübergangskoeffizienten zwischen NiTi und Luft im Vergleich zu NiTi und Wasser oder NaCl, wie z.B. in einem Herzklappendauertester verwendet, unter worst-case Bedingungen. Es ist daher davon auszugehen, dass der Betrag der Erwärmung des TAVP-Stents bei vergleichbaren Prüfbedingungen jedoch mit Wasser als Prüfmedium, noch geringer sein wird. Unter Berücksichtigung der durchgeführten Untersuchungen bestehen im Hinblick auf kritische Erwärmungseffekte keine Bedenken bezüglich der beschleunigten Ermüdungsprüfung von TAVP-Stents bis zu einer Frequenz von 40 Hz.



## **8 Entwicklung eines technischen Modells des pathophysiologisch veränderten aortalen Annulus für die hydromechanische Charakterisierung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen**

### **8.1 Paravalvuläre Regurgitation als Herausforderung bei der *in vitro* Prüfung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen**

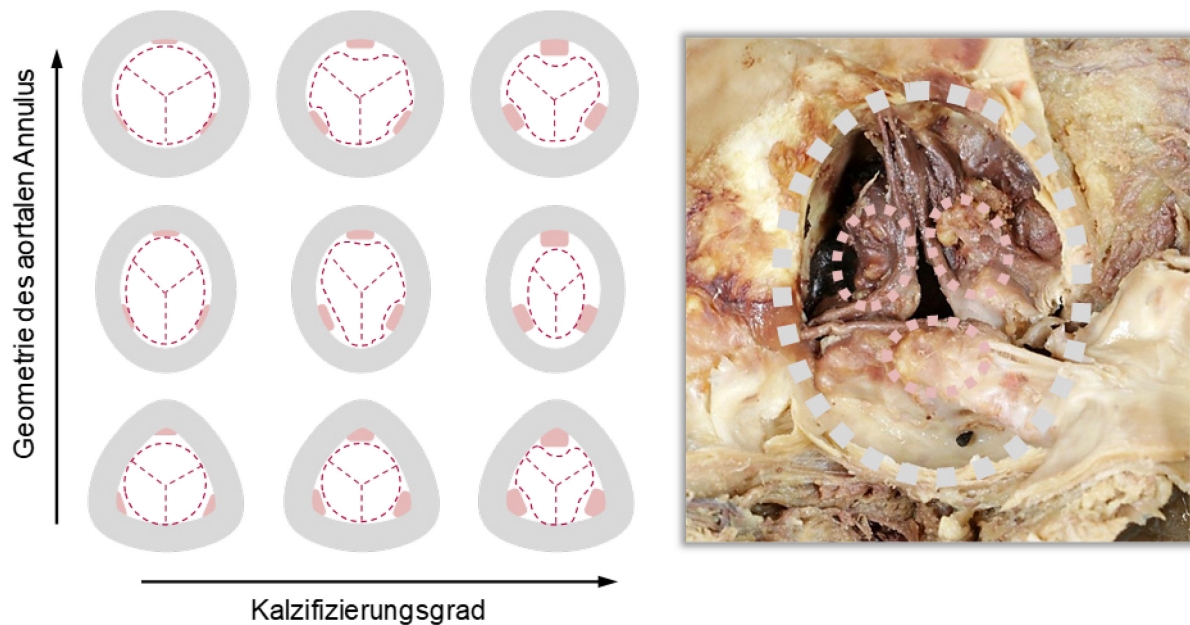
Die PVR ist eine der Hauptkomplikationen nach TAVI [225–227]. Wegen der häufig sehr hohen Regurgitationsverluste von bis zu 20% und der damit einhergehenden erhöhten Mortalität, ist die PVR ein entscheidendes Kriterium bei der Auswahl der TAVP sowie für die Bewertung der Qualität und den klinischen Erfolg der TAVI [228–230]. Nach Sinnig *et al.* resultiert die PVR aus einem unvollständigen Formschluss der Herzklappenprothese mit dem Annulus der Aorta [21,148]. Die grundsätzliche Nichtübereinstimmung des Durchmessers des meist ovalen Annulus mit der kreisrunden TAVP im dilatierten Zustand führt oftmals zu einer Fehleinschätzung bei der Auswahl der geeigneten TAVP [231]. Die Auswahl einer zu kleinen TAVP (undersizing) kann zu einer signifikanten Erhöhung der PVR, die Wahl einer deutlich zu großen TAVP (oversizing) im schlimmsten Fall und insbesondere bei ballon- oder mechanisch-expandierbaren TAVP zu einer Ruptur des aortalen Annulus führen [196,202].

Weiterhin kann eine degenerative Kalzifizierung der Aortenklappe bzw. des aortalen Annulus PVR in verschiedenen Stadien hervorrufen, da das einflussseitige Ende der Klappenprothese, sei es durch großvolumige Kalkeinlagerungen in den Klappentaschen selbst oder im Annulus der Aorta, nicht vollständig mit dem umliegenden Gewebe abdichten kann, vgl. Abb. 48 [232,233]. Große, harte Kalkeinlagerungen können Verformungen am TAVP-Stent hervorrufen, die durch das einflussseitige Ende der Klappenprothese allein nicht verschlossen werden können [232]. In einem gewissen Maß kann eine TAVP derartige Verformungen ausgleichen und sich gleichförmig in ihrem Durchmesser anpassen. Ab einer kritischen Verformung kommt es jedoch zum Knicken des Stents, was aus struktureller Sicht ein Instabilitätsproblem darstellt. Die TAVP versagt plötzlich und kann ihre lebenserhaltende Funktion nicht mehr übernehmen.

Ein weiterer Risikofaktor für PVR sind bikuspidale Herzklappen. Diese sind entweder kongenitale Fehlbildungen oder werden bei sehr stark kalzifizierten Herzklappen beobachtet. Sie entstehen dabei durch die Fusion zweier Klappentaschen aufgrund großer Kalkeinlagerungen [234]. Wird eine TAVP in einen Annulus implantiert, in dem durch extreme Kalkeinlagerungen Taschen fusioniert sind, kann die Gerüststruktur nicht vollständig dilatiert werden und die für eine ausreichende Abdichtung notwendige Radialkraft nicht aufbringen. Die Gerüststruktur bildet eine Art dreieckigen Querschnitt aus, vgl. Abb. 48, der mit den fusionierten Klappentaschen keinen formschlüssigen Verbund bilden kann, es kommt zur starken PVR.



Eine klinisch akute PVR ist durch einen diastolischen Rückstrom von Blut durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel charakterisiert [2]. Aus biomechanischer Sicht entsteht sogenanntes Pendelblut, das für die Perfusion beispielsweise des Körperkreislaufs nicht mehr zur Verfügung steht und das gegebene HMV mindert. Der Ventrikel kann nicht mehr genug Blutvolumen fördern, es kommt zu einer drastischen Erhöhung des diastolischen Spitzendruckes und einer Verringerung des Herzminutenvolumens. Innerhalb von Minuten kann dies zum Tod des Patienten führen. Die Vermeidung oder Reduktion der PVR ist daher von großer Bedeutung für die Entwicklung neuartiger Herzklappenprothesen [2].



**Abb. 48:** Schematische Darstellung der Verformung einer TAVP mit zunehmender Deformation und zunehmendem Kalzifizierungsgrad des aortalen Annulus, z.B. durch ausgeprägte Kalkeinlagerungen in den Taschen einer Aortenklappe, Abbildung nach eigenen Untersuchungen in Kooperation mit dem Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock.

Dennoch wird die Problematik, die sich aus der jeweiligen individuellen Implantationsumgebung von TAVP ergibt, d.h. beispielsweise den durch starke Kalkeinlagerungen ungleichmäßig geformten aortalen Annulus, in der zulassungsrelevanten Norm ISO 5840-3 nicht berücksichtigt [10]. An dieser Stelle setzt die vorliegende Arbeit an und versucht neue *in vitro* Standards zur entwicklungsbegleitenden Beurteilung von TAVP zu schaffen. Im Folgenden wird daher die Entwicklung eines Modells des aortalen Annulus beschrieben, der pathophysiologische Veränderungen berücksichtigt und für die hydrodynamische Charakterisierung von TAVP eingesetzt werden kann.

## **8.2 Modellierung der Einbettung der Transkatheter-Aortenklappenprothese in den aortalen Annulus unter Berücksichtigung pathophysiologischer Veränderungen der Aortenwurzel**

### **8.2.1 Systematisierung der Kalzifizierung des aortalen Annulus und der Aortenwurzel – Untersuchungen an Körperspender-Herzen**

Im klinischen Alltag erfolgt die Einteilung der Aortenklappenstenose nach den geltenden Leitlinien der europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie und Kardiochirurgie (ESC/EACTS) sowie den Leitlinien der relevanten amerikanischen Fachgesellschaften in i) leichte, ii) moderate sowie iii) schwergradige Stenosen [43,44,235]. Die Grundlage für diese Einteilung bilden echokardiografische, hämodynamische Kennwerte. Verweise auf geometrische Veränderungen, die über eine Verkleinerung der Querschnittsfläche hinausgehen, werden nicht gegeben.

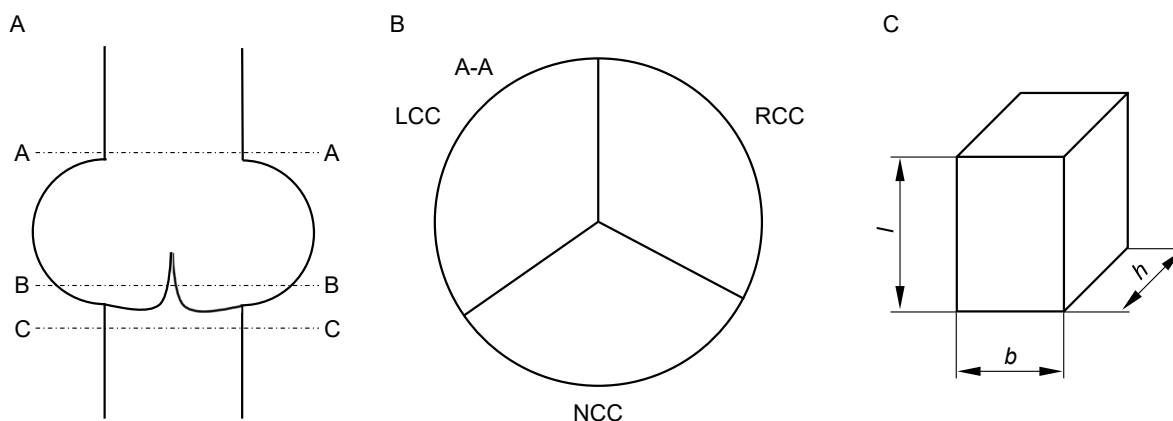
Darüber hinaus wird der Grad der Kalzifizierung der Aortenklappe sowie des aortalen Annulus durch den Agatston Score quantifiziert [236]. Obwohl dieser Kennwert eine Aussage über das Ausmaß der Kalzifizierung liefert, werden auch hier keine geometrischen Parameter in die Berechnung des Scores einbezogen [237]. In ausgewählten Arbeiten existieren Ansätze, die Kalzifizierung zumindest geometrisch zu lokalisieren, um die TAVI-Prozedur besser planen und eine passende TAVP implantieren zu können, aber auch hier wird die Geometrie der Verkalkung nur teilweise berücksichtigt [238–240]. So beschreiben Buellesfeld *et al.* sowie Rivard *et al.* eine Einteilung der Kalzifizierung in vier Schweregrade (keine, leicht, moderat, schwer), die eine Verkalkung in Bezug auf die Position zur jeweiligen Klappentasche berücksichtigt, ein Maß, wie weit genau die Verkalkung in das Lumen ragt, wird jedoch nicht gegeben. Es wird lediglich erklärt, um wie viel Prozent das jeweilige untersuchte Areal mit einer Kalzifizierung bedeckt ist und dass die Verkalkung >1 mm in das Lumen hineinragt [238,239].

Auch die relevanten Standards zur *in vitro* Prüfung von TAVP geben keine genauen Anforderungen, inwieweit die Kalzifizierung der Aortenwurzel, beispielsweise während der hydrodynamischen Charakterisierung, berücksichtigt werden soll. Es wird lediglich gefordert, dass typische Variationen der Ziel-Implantationsstelle in die Prüfung mit eingeschlossen werden sollen [10]. Im Folgenden erfolgt daher die Entwicklung von Modellen, insbesondere des aortalen Annulus, die eine pathophysiologische Veränderung durch Kalzifizierung berücksichtigen. Die Entwicklung erfolgt auf Grundlage der Untersuchung von Körperspender-Herzen ( $n = 13$ ), die vom Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock zur Begutachtung und Vermessung bereitgestellt werden und unter Beratung mit Prof. Dr. Wree.

Anhand des Zustandes der Taschen sowie des Annulus der Aortenklappen von 13 untersuchten Körperspender-Herzen wird eine Klassifizierung in: (i) keine Kalzifizierung, (ii) leichte Kalzifizierung, (iii) mäßige Kalzifizierung und (iv) starke Kalzifizierung vorgenommen. So können die eigenen Ergebnisse zur Validierung mit der Arbeit von Rivard *et al.* verglichen werden [238].

Rivard *et al.* haben die Kalzifizierung der Aortenwurzel mittels Multi-Detektor Computertomografie (MDCT) untersucht und eine Klassifikation der Kalzifizierung anhand von vier Quadranten eingeführt [238]. Diese Quadranten sind dabei gleichmäßig über den Querschnitt der Aortenwurzel verteilt, eine minimale bzw. leichte Kalzifizierung liegt vor, wenn weniger als 25% des Querschnitts kalzifiziert sind. Eine schwere Kalzifizierung liegt vor, wenn auf mehr als 75% des Querschnitts Kalkablagerungen zu detektieren sind [238].

Für eine optimale Handhabung werden die Herzen mit Schnittführung parallel zum *septum interventriculare* seziiert und im Bereich des Annulus, an den Klappentaschen sowie distal des *sinus valsalvae* untersucht. Die Messungen werden mithilfe eines Stahl-Maßstabs sowie eines Messschiebers vorgenommen. Alle Messungen werden nach Abb. 49 protokolliert. Die Fotos werden mit Hilfe einer digitalen Spiegelreflexkamera Canon EOS 70D (Canon, Tokio, Japan) in Verbindung mit einem Sigma DC 18-250mm 1:3.5-6.3 Macro HSM Objektiv (Sigma, Rödermark, Deutschland) aufgenommen.

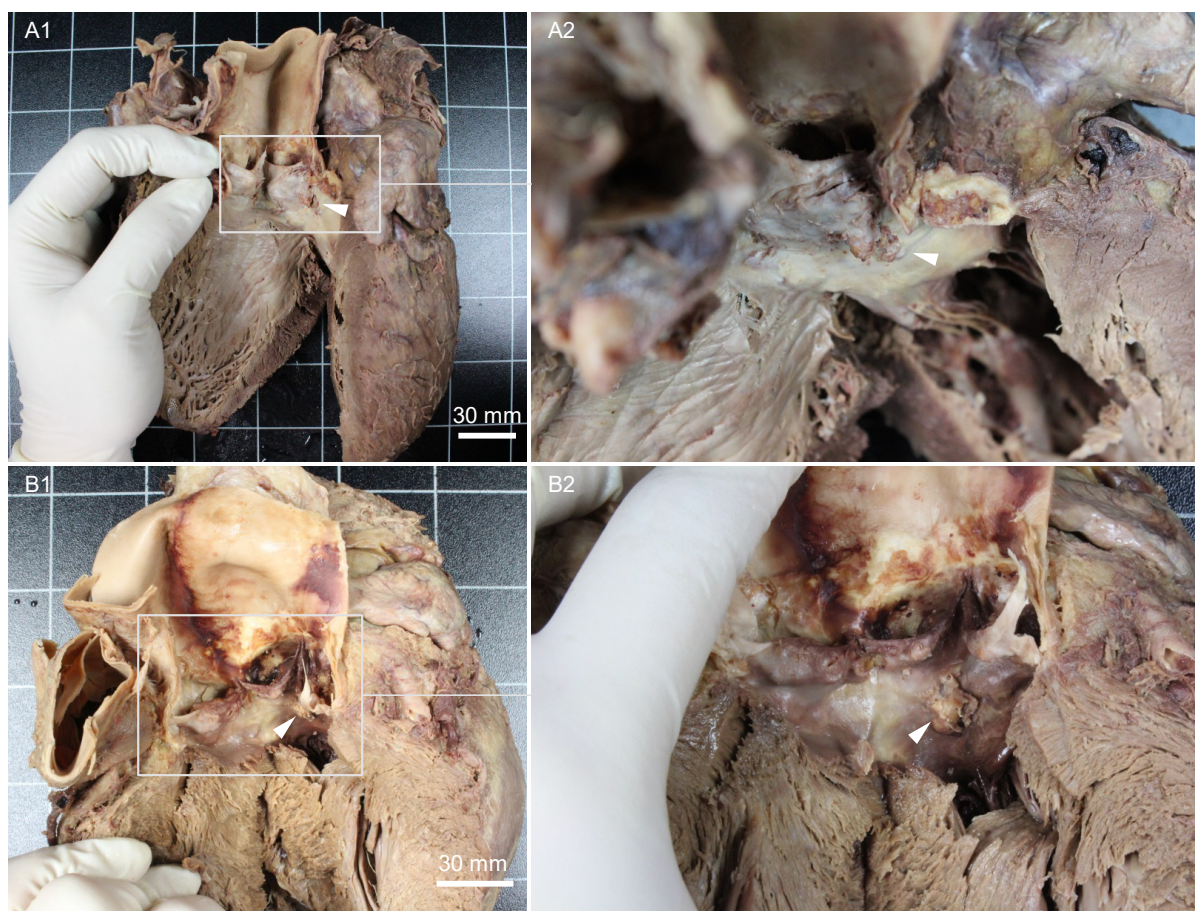


**Abb. 49:** Schematische Darstellung der drei Untersuchungsebenen zur Charakterisierung der Kalzifizierung von Körperspender-Herzen (A), Schnittansicht von aortaler Seite auf die drei Klappentaschen (B) sowie charakteristische Maße zur geometrischen Bestimmung der Kalzifizierung (Höhe- $h$ , Breite- $b$ , Länge- $l$ ) (C).

Exemplarische Untersuchungen zweier stark kalzifizierter Spenderherzen mit lokalen Kalzifizierungen im Bereich des aortalen Annulus sind in Abb. 50 dargestellt. Die in das Lumen ragende Höhe der Kalzifizierungen, ausgehend von der Aortenwand im Bereich des Annulus, beträgt hier beispielsweise  $h = 3$  mm, die laterale Ausdehnung der Kalzifizierungen (Breite) beträgt  $b = 4$  mm und die vertikale Ausdehnung (Länge)  $l = 4$  mm. Die haptische Untersuchung der Kalzifizierungen zeigt, dass diese rigide und nahezu inkompressibel sind. Die Aorta und der aortale Annulus weisen hingegen eine gewisse Elastizität auf, wobei zu berücksichtigen ist, dass die mechanischen Eigenschaften der Gewebe durch die Formalin-Fixierung beeinflusst werden.

Insgesamt konnte an 69,2% ( $n = 9$ ) der untersuchten Herzen mindestens eine Kalzifizierung in einer der drei Untersuchungsebenen festgestellt werden. 53,8% ( $n = 7$ ) davon lagen in der Ebene A-A, distal des *sinus valsalvae*, 46,2% ( $n = 6$ ) in der Ebene der Klappentaschen B-B sowie 30,8% ( $n = 4$ ) im Bereich des aortalen Annulus (Ebene C-C). In Bezug auf die Verteilung

bzw. Lokalisation der Kalzifizierungen kann gezeigt werden, dass 30,8% ( $n = 4$ ) auf Höhe der linken koronaren Tasche (LCC), 23,1% ( $n = 3$ ) auf Höhe der rechten koronaren Tasche (RCC) und 76,9% ( $n = 10$ ) auf Höhe der nicht koronaren Tasche (NCC) auftreten, vgl. Abb. 49 B.



**Abb. 50:** Lokale Kalzifizierungen (Pfeilspitzen) im Bereich des aortalen Annulus zweier stark kalzifizierter Formalinfixierter Spenderherzen in der Übersichtsdarstellung (A1 und B1) sowie als Detailaufnahme (A2 und B2), Abbildungen in Kooperation mit dem Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock.

Die geometrische Vermessung aller Kalzifizierungen ergibt eine laterale Ausdehnung von  $b = 8,1 \text{ mm} \pm 6,6 \text{ mm}$ , eine Länge von  $l = 4,7 \text{ mm} \pm 3,4 \text{ mm}$  und eine in das Lumen ragende Höhe von  $h = 2,7 \text{ mm} \pm 1,8 \text{ mm}$  (jeweils  $n = 17$ ). Die detaillierten Ergebnisse der Untersuchung der Körperspender-Herzen im Vergleich zu den Ergebnissen nach Rivard *et al.* sind in Tab. 14 dargestellt.

Der Vergleich der Ergebnisse zeigt eine eingeschränkte Vergleichbarkeit, was vor allem durch die kleine Stichprobengröße von  $n = 13$  Spenderherzen begründet werden kann. Darüber hinaus entsprechen die Körperspender und damit auch die untersuchten Herzen einer zufällig ausgewählten Stichprobe, während Rivard *et al.* auf ein speziell rekrutiertes, geschlossenes Patientenkollektiv von  $n = 33$  TAVI-Patienten zurückgreifen konnte.

Darüber hinaus beruht die Einteilung von Rivard *et al.* auf einer flächenbezogenen Betrachtung des Kalzifizierungsgrads mittels MDCT. Dabei wird die untersuchte Ebene in vier Quadranten aufgeteilt und anschließend die Flächenabdeckung des Umfangs der Aortenwurzel in der jeweiligen Schnittebene berechnet. Eine leichte Kalzifizierung entspricht einer Abdeck-

ung von  $\leq 50\%$ , eine mäßige Kalzifizierung einer Abdeckung von  $\leq 75\%$  und eine starke Kalzifizierung einer Abdeckung  $> 75\%$ .

Die eigene Einteilung beruht in Anlehnung an diese Methode auf der Messung der Breite  $b$  der Kalzifizierung aber zusätzlich auch auf der Messung der Höhe  $h$  der Kalzifizierung, da diese einen entscheidenden Einfluss auf die Verformung der TAVP und damit die Regurgitation, insbesondere die PVR hat.

**Tab. 14:** Ergebnisse der Untersuchung von Körperspender-Herzen hinsichtlich der Kalzifizierung in verschiedenen Ebenen der Aortenwurzel.

| Untersuchungsebene<br>und<br>Kalzifizierungsgrad | Prävalenz nach<br>Rivard <i>et al.</i><br>[238] ( $n = 33$ )<br>[%] ( $N$ ) | Prävalenz<br>eigener<br>Untersuchungen<br>( $n = 13$ )<br>[%] ( $N$ ) | Abmessung der Kalzifizierung,<br>eigene Untersuchungen |                |               |
|--|---|---|--|----------------|---------------|
|  |   |   | $l$ [mm]   | $b$ [mm]       | $h$ [mm]      |
| distal des<br><i>sinus valsalvae</i>             |   |   |  |                |               |
| gesamt   | 94,0 (31)   | 53,8 (7)  | $3,6 \pm 1,8$  | $8,1 \pm 7,1$  | $2,5 \pm 1,7$ |
| leicht   | 27,0 (9)  | 7,7 (1)   |  |                |               |
| mäßig  | 24,0 (8)  | 30,8 (4)  |  |                |               |
| stark  | 6,1 (2)   | 15,4 (2)  |  |                |               |
| Klappenebene                                     |   |   |  |                |               |
| gesamt   | n.n.  | 46,2 (6)  | $6,4 \pm 5,1$  | $10,3 \pm 8,0$ | $3,3 \pm 2,3$ |
| leicht   | n.n.  | 7,7 (1)   |  |                |               |
| mäßig  | n.n.  | 15,4 (2)  |  |                |               |
| stark  | n.n.  | 23,1 (3)  |  |                |               |
| LCC  | 12,1 (4)  | 0 (0)   |  |                |               |
| RCC  | 3,0 (1)   | 0 (0)   |  |                |               |
| NCC  | 6,1 (2)   | 38,5 (5)  |  |                |               |
| LCC/RCC/NCC                                      | 88,0 (29)   | 0 (0)   |  |                |               |
| Annulus  |   |   |  |                |               |
| gesamt   | 100,0 (33)  | 30,4 (4)  | $4,1 \pm 1,1$  | $4,8 \pm 2,1$  | $2,1 \pm 1,4$ |
| leicht   | 3,0 (1)   | 7,7 (1)   |  |                |               |
| mäßig  | 21,0 (7)  | 15,4 (2)  |  |                |               |
| stark  | 70,0 (23)   | 7,7 (1)   |  |                |               |

$n$  – Anzahl der untersuchten Herzen,  $N$  – Prävalenz in Anzahl Patienten/Herzen,  $l$  – Länge der Kalzifizierung,  $b$  – Breite der Kalzifizierung,  $h$  – Höhe der Kalzifizierung in das Lumen hinein ragend, LCC – linke koronare Tasche, RCC – rechte koronare Tasche, NCC – nicht koronare Tasche

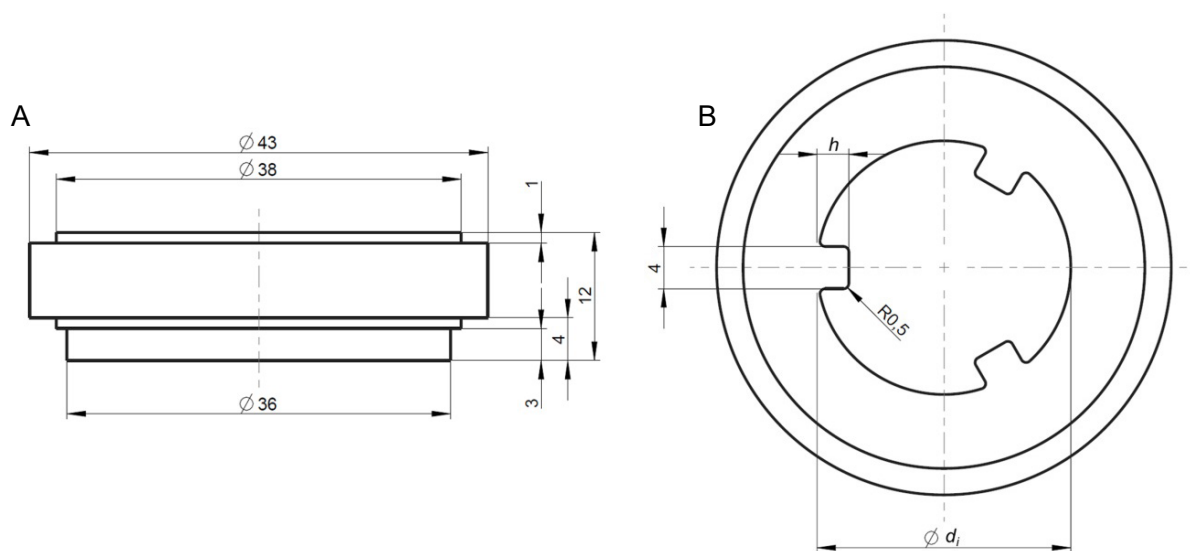
Die Untersuchung der Körperspender-Herzen sowie der Vergleich mit der Literatur zeigt die sehr hohe Variabilität, in der sich die Kalzifizierung des aortalen Annulus *in vivo* manifestiert. Dennoch ist zu erkennen, dass die durchgeführten Untersuchungen die Kalzifizierung des aortalen Annulus ausreichend repräsentieren. Für die nachfolgende Entwicklung technisch nachgebildeter Modelle des aortalen Annulus sind insbesondere schwergradige Kalzifizierungen von Bedeutung, da so Extremfälle (worst-case Belastungen) *in vitro* abgebildet werden können, die über Erfolg oder Misserfolg der Prüfung einer TAVP entscheiden können. Diese schwergradigen Kalzifizierungen bis zu einer in das Lumen ragenden Höhe von 3 mm bilden die Grundlage für die anschließende Entwicklung der Modelle der aortalen Annulus für die hydrodynamische Charakterisierung von TAVP.



### 8.2.2 Entwicklung eines Modells des aortalen Annulus mit pathophysiologisch angepasster Geometrie zur hydrodynamischen Charakterisierung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen

Aufbauend auf den Untersuchungen von Körperspender-Herzen erfolgt die Entwicklung eines parametrischen technischen Modells eines kalzifizierten aortalen Annulus (technisches Kalzifizierungsmodell), das durch die Variation von Modellparametern eine Nachbildung von unterschiedlichen Kalzifizierungsgraden ermöglicht. Die entwickelten aortalen Annulusmodelle werden im Rahmen von *in vitro* Untersuchungen verschiedener TAVP unter dynamischen Flussbedingungen mit Hilfe des Pulse Duplicator Systems (ViVitro Labs, Victoria, BC, Kanada) verwendet. Die Möglichkeit zur Variation des Innendurchmessers für die Prüfung verschiedener TAVP-Größen sowie die Kompatibilität der Außengeometrie der aortalen Annulusmodelle zum Pulse Duplicator System stellen daher wesentliche Entwicklungsanforderungen dar.

Als Kalzifizierungen werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhabene Strukturen am aortalen Annulusmodell realisiert, die in Umfangsrichtung  $120^\circ$  versetzt angeordnet sind (rotationssymmetrisch). Auf diese Weise kann jeder Sektor der zu prüfenden TAVP, welcher vornehmlich durch die drei Klappentaschen bestimmt wird, gleichmäßig belastet werden. Die Variation des Kalzifizierungsgrades erfolgt durch die Variation des Parameters Höhe der Kalzifizierung  $h$  im Bereich von  $0 \text{ mm} \leq h \leq 3 \text{ mm}$ , vgl. Abb. 51. Dies korreliert mit den Untersuchungen der Spenderherzen, hier wurde eine Höhe von  $2,1 \text{ mm} \pm 1,4 \text{ mm}$  ( $n = 4$ ) gemessen.

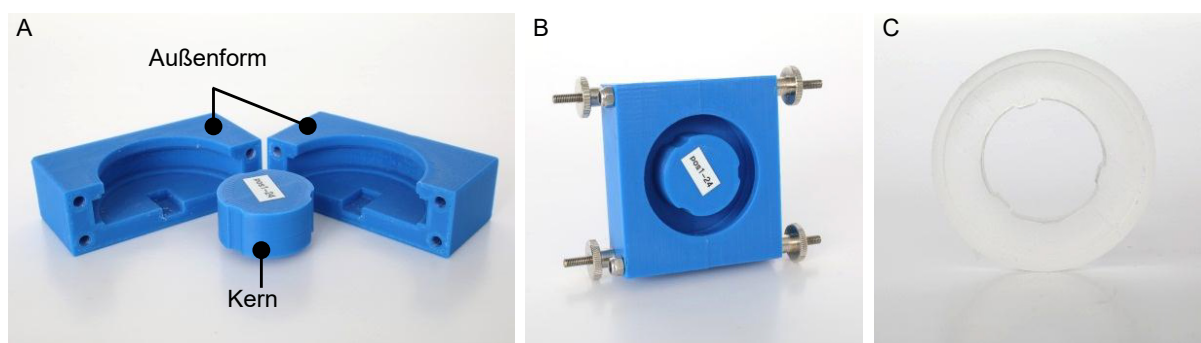


**Abb. 51:** Beispielhafte technische Zeichnung des aortalen Annulusmodells aus Silikon mit drei erhabenen Strukturen zur Nachbildung der Kalzifizierung des Annulus in der Seitenansicht (A) sowie in der Draufsicht (B), der Grad der Kalzifizierung kann durch die Höhe  $h$  variiert werden (B).

Der Innendurchmesser des aortalen Annulusmodells  $d_i$  kann an jede zu untersuchende TAVP-Größe bzw. deren Ziel-Implantationsdurchmesser-Bereich angepasst werden. Dieser wird jeweils so gewählt, dass er 1 mm oberhalb des jeweils kleinsten Implantationsmessers liegt. Auf diese Weise wird die Präferenz der interventionellen Kardiologen zum leichten Überdimensionieren der TAVP in Bezug auf die Größe des aortalen Annulus (oversizing) berücksichtigt [241–244].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird eine *Evolut PRO* Bioprothese (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) der Größe 29 mm mit einem Ziel-Implantationsdurchmesser von 23 mm bis 26 mm sowie eine *Lotus Valve* (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) der Größe 23 mm mit einem Ziel-Implantationsdurchmesser von 20 mm bis 23 mm charakterisiert. Die resultierenden Innendurchmesser der technischen Kalzifizierungsmodelle sind demnach 24 mm bzw. 21 mm. Die Außengeometrie des technischen Kalzifizierungsmodells sowie die gewählte Höhe der Kalzifizierung bleiben dabei erhalten. Die Konstruktion der technischen Kalzifizierungsmodelle erfolgt mittels 3D-Computer Aided Design (3D-CAD, Creo Parametric 3.0, Parametric Technology Corp., Needham, MA, USA).

Darüber hinaus wird ein Verfahren zur Herstellung technischer Kalzifizierungsmodelle aus Silikon (Sylgard 184, Dow Corning, Midland, MI, USA) mit einer Härte von 33 Shore A entwickelt. Das Herstellungsverfahren für die Modelle basiert auf dreiteiligen Gussformen, die mittels 3D-CAD konstruiert und mit Hilfe des 3D-Druckverfahrens aus Polylactid (PLA)-Filament (Ultimaker 2, Ultimaker B.V., Geldermalsen, Niederlande) gefertigt werden [245], vgl. Abb. 52.



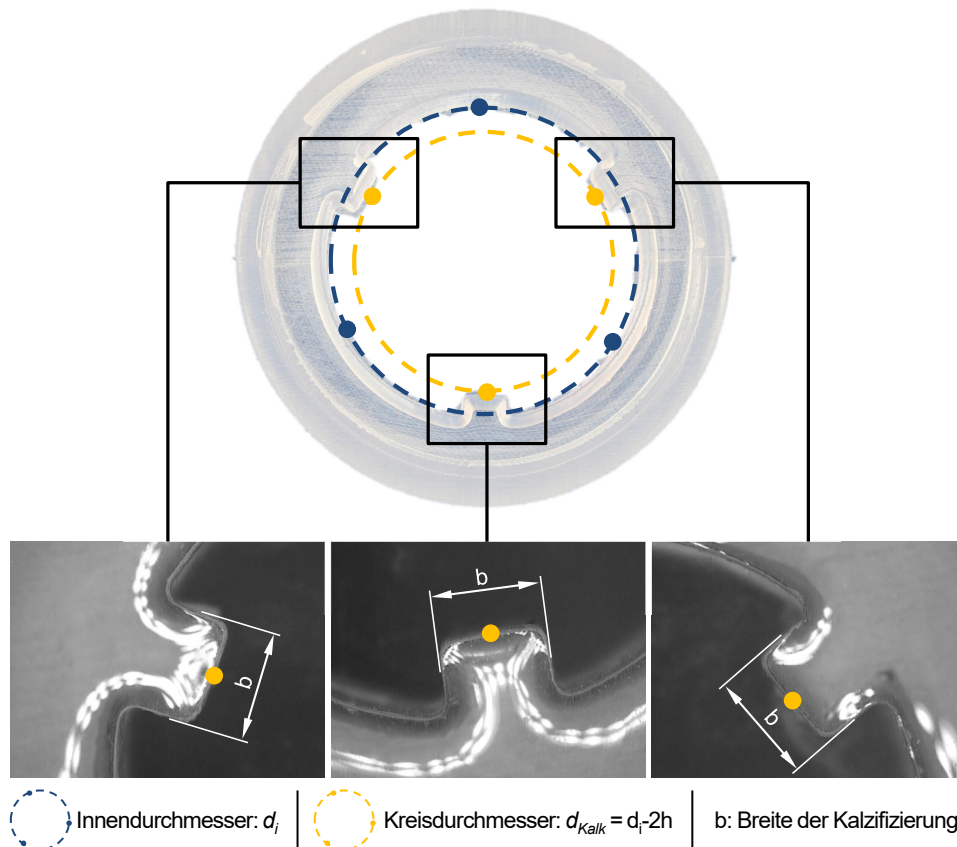
**Abb. 52:** Herstellungsverfahren für aortale Annulusmodelle aus Silikon: dreiteilige Gussform (A), zusammengebaute Gussform (B) und gegossenes und ausgehärtetes technisches Kalzifizierungsmodell aus Silikon mit 1 mm Kalzifizierung (C).

Die dreiteilige Gussform, bestehend aus zwei Außenformen und einem Kern, wird mit Trennspray vorbehandelt (SG-1008S, ACHEM Angewandte Chemie, Ganderkesee, Deutschland) und verschraubt. Luftblasen in dem vermengten Zwei-Komponenten-Silikon werden innerhalb von 10 min im Vakuumschrank bei 100 mbar und  $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  evakuiert. Anschließend erfolgt das Füllen der Gussform mit Hilfe einer Eiwegspritze. Zum Aushärten werden die gefüllten Gussformen für 24 h bei  $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  gelagert.

### 8.2.3 Charakterisierung der Qualität und Maßhaltigkeit der technischen Kalzifizierungsmodelle

Die Aufmessung der technischen Kalzifizierungsmodelle erfolgt mit Hilfe eines Messprojektors (SprintMVP, Quality Vision International, Rochester, USA). Zur Verifizierung werden relevante Maße der gegossenen und ausgehärteten aortalen Modelle, wie beispielsweise der Innendurchmesser  $d_i$  sowie die Breite  $b$  der nachgebildeten Kalzifizierung gemessen. Aufgrund von

Rundungen an den nachgebildeten Kalzifizierungen ist deren direkte Vermessung nicht durchführbar. Die Höhe  $h$  der nachgebildeten Kalzifizierungen wird daher indirekt über einen, durch drei Messpunkte definierten, Kreis mit dem Durchmesser  $d_{Kalk}$  ermittelt, vgl. Abb. 53.



**Abb. 53:** Beispielhafte Darstellung der Messpunkte zur Verifizierung der Maßhaltigkeit an einem technischen Kalzifizierungsmodell mit Erhebungen, (●) Messpunkte zur Bestimmung des Innendurchmessers  $d_i$ , (●) Messpunkte zur Bestimmung der Höhe der Verkalkung  $d_{Kalk}$ , b: Breite der Kalkgeometrie.

Die Maßhaltigkeit der mittels 3D-Druck hergestellten Gussformen ist als sehr gut zu bewerten. So beträgt die Maßabweichung der untersuchten acht technischen Kalzifizierungsmodelle durchschnittlich  $1,0\% \pm 1,0\%$ . Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die generelle Herstellungstechnologie zu reproduzierbaren Annulusmodellen führt, die standardisierte Messungen im hydrodynamischen Kreislaufmodell ermöglichen.

### 8.3 Quantifizierung der Regurgitationsverluste unter Verwendung eines standardisierten aortalen Annulus mit technisch nachgebildeter Kalzifizierung unter pulsatilen Flussbedingungen

Die entwickelten technischen Kalzifizierungsmodelle werden nachfolgend für die hydrodynamische Charakterisierung von TAVP eingesetzt. Die Modelle stellen eine Applikation unter pathophysiologisch veränderten Bedingungen (worst-case) dar und sollen die veränderte Anatomie *in vitro* modellieren. Auf diese Weise kann die Pathophysiologie deutlicher berücksichtigt werden als in bisherigen Untersuchungen [182–184,191,192,195,246,247].



Auf diese Weise wird versucht, einen neuen *in vitro* Standard zu etablieren, da die Kalzifizierung des aortalen Annulus in der existierenden Prüfnorm ISO 5840-3 nicht berücksichtigt wird. Da diese aber einen entscheidenden Einfluss auf die PVR von TAVP hat, sollte der pathophysiologisch veränderten Anatomie eine besondere Bedeutung zukommen.

### 8.3.1 Materialien und Methoden

Um die Methode zur Quantifizierung der Regurgitationsverluste von TAVP zu etablieren und anhand der Untersuchungen Entwicklungsanforderungen für neuartige TAVP ableiten zu können, werden zwei TAVP mit unterschiedlichem Freisetzungs- und daraus resultierend mit unterschiedlichem Dichtungskonzept charakterisiert. Die selbstexpandierende *Evolut PRO* Bioprothese (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) der Größe 29 mm weist einen Stent mit geringerer Radialkraft im Vergleich zur *Lotus Valve* auf. Dadurch soll die *Evolut PRO* Bioprothese einfacher verformt werden können und so besser an eine geometrische Verformung des aortalen Annulus adaptieren [136,248]. Zusätzlich soll eine Dichtmanschette (engl. Skirt) aus Perikard für eine bessere Abdichtung im aortalen Annulus sorgen.

Als zweite Prothese wird die mechanisch-freisetzende *Lotus Valve* (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) der Größe 23 mm mit einem gefalteten Skirt aus PET untersucht. Diese TAVP weist durch das geflochtene Stentdesign eine deutlich größere Radialkraft auf als die *Evolut PRO* Bioprothese. Durch die große Radialkraft kann die Prothese Verformungen des aortalen Annulus in einem gewissen Rahmen kompensieren indem Kalzifizierungen beispielsweise in die aortale Gefäßwand hinein gedrückt werden. Entstandene Zwischenräume werden den Herstellerangaben nach durch die gefaltete Struktur des PET-Skirts ausgeglichen.

Die hydrodynamische Charakterisierung der TAVP in den technischen Kalzifizierungsmodellen erfolgt mit Hilfe des beschriebenen Pulse Duplicator Systems (ViVitro Labs, Victoria, BC, Kanada), vgl. Abschnitt 4.1. Die Modelle variieren je nach Prothesengröße in ihrem Innendurchmesser sowie dem Grad der Kalzifizierung zwischen  $0 \text{ mm} \leq h \leq 3 \text{ mm}$ . Als Referenz dient jeweils eine Messung mit den folgenden Prüfparametern in einem Annulusmodell ohne Kalzifizierungen.

- |  |  |
|--|--|
| ▪ Systole: $35\% \pm 2\%$ ,                      | ▪ MAP: $100 \text{ mmHg} \pm 2 \text{ mmHg}$ ,       |
| ▪ HF: $70 \text{ Schläge/min}$ ,                 | ▪ Prüfmedium: $\text{NaCl } (0,9\%)$                 |
| ▪ HMV: $5 \text{ l/min} \pm 0,1 \text{ l/min}$ , | ▪ Temperatur: $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ |

Das notwendige SV der Kolbenpumpe des Pulse Duplicator Systems zur Erreichung eines HMV von  $5 \text{ l/min}$  wird eingestellt und für die Messungen im technischen Kalzifizierungsmodell als Prüfparameter eingesetzt. Die Änderung des HMV in Abhängigkeit des Kalzifizierungsgrads des aortalen Annulus kann somit als Messwert ausgewertet und der Einfluss auf die Klappenfunktion beurteilt werden.

Von jeder Messung werden 10 Schlagzyklen aufgenommen. Mit der *Evolut PRO* Bioprothese werden drei Messungen durchgeführt. Für diese Wiederholungen wird die *Evolut PRO* Bioprothese von Hand in Eiswasser zusammengefaltet und in einem auf 37°C temperierten Wasserbad in das entsprechende technische Kalzifizierungsmodell freigesetzt. Dieses Vorgehen wird gewählt, um Stent und Perikard nicht über die Maßen zu strapazieren, da die *Evolut PRO* Bioprothese für die Untersuchungen in Abschnitt 4.3 bereits mehrfach entsprechend der Herstellerangaben in das Delivery Catheter System geladen wurde.

Aufgrund des mechanischen-Freisetzungsprinzips ist das o.g. Vorgehen mit der *Lotus Valve* nicht durchführbar, da der Verankerungsmechanismus am Stent während der Dilatation schließt und nicht wieder zu öffnen ist. Die TAVP kann darüber hinaus erst nach dem Schließen des Verankerungsmechanismus vom Catheter Delivery System abgekoppelt werden. Für die Untersuchung stehen zwei *Lotus Valve* TAVP zur Verfügung, die für die Messungen in Abschnitt 4.3 bereits nach den Herstellerangaben freigesetzt wurden. Für die Charakterisierung in den technischen Kalzifizierungsmodellen wird die *Lotus Valve* von Hand in das jeweilige Annulusmodell gesetzt. Es ergibt sich also eine Stichprobengröße von jeweils  $n = 30$  Schlagzyklen für die *Evolut PRO* Bioprothese bzw.  $n = 20$  für die *Lotus Valve* für die Untersuchung des Einflusses der Kalzifizierung des aortalen Annulus auf die hydrodynamischen Eigenschaften der TAVP.

Die Verformung der TAVP in den technischen Kalzifizierungsmodellen wird fotografiert (EOS 70D, Canon, Tokio, Japan, Sigma DC 18-250mm 1:3.5-6.3 Macro HSM Objektiv, Sigma, Rödermark, Deutschland). Darüber hinaus wird das Öffnungs- und Schließverhalten während der Messungen mit High-Speed Videoaufnahmen nach der in Abschnitt 4.2 entwickelten Methode dokumentiert.

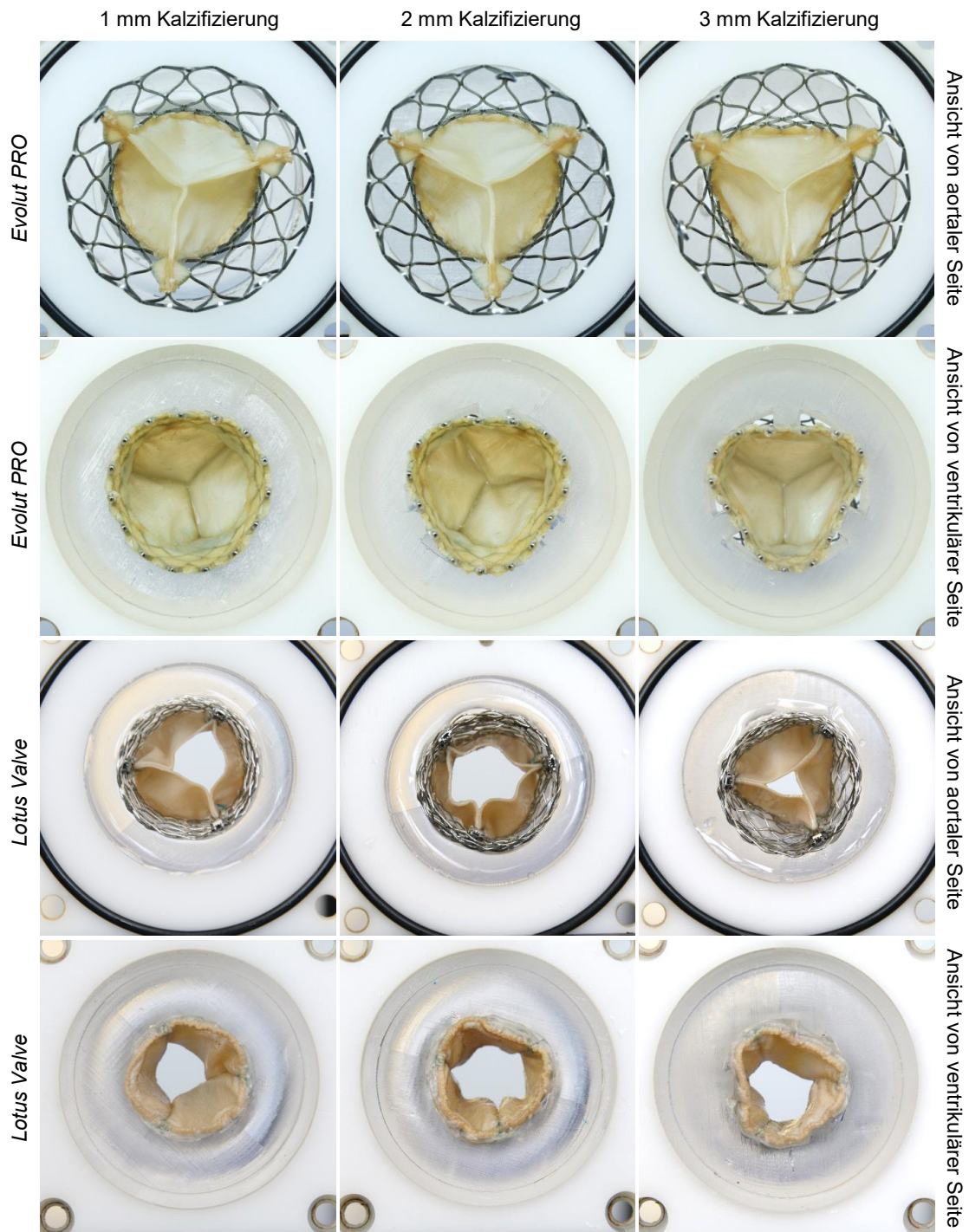
### **8.3.2 Öffnungs- und Schließverhalten von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in technischen Kalzifizierungsmodellen**

Wird die *Evolut PRO* Bioprothese in ein technisches Kalzifizierungsmodell implantiert, erfährt der Stent der TAVP durch die drei Erhebungen in luminaler Richtung eine sehr starke Deformation abweichend vom Kreisquerschnitt, vgl. Abb. 54. Während die Prothese bei einer Kalzifizierung von 1 mm noch einen nahezu kreisrunden Querschnitt aufweist, verformt diese sich bei einer 3 mm ins Lumen ragenden Kalzifizierung zu einem dreieckigen Querschnitt. Es entstehen große Klaffungen zwischen den Erhebungen und der TAVP. Auch der abluminal angebrachte Skirt aus Perikard der *Evolut PRO* Bioprothese kann diesen Spalt nicht überbrücken bzw. abdichten.

Auch die *Lotus Valve* verformt sich deutlich mit zunehmendem Grad der Kalzifizierung von einem kreisrunden zu einem fast dreieckigen Querschnitt. Durch die hohe Radialkraft kann der Stent der Prothese die Silikon-Erhebungen in radialer Richtung wegdrücken. Es bilden

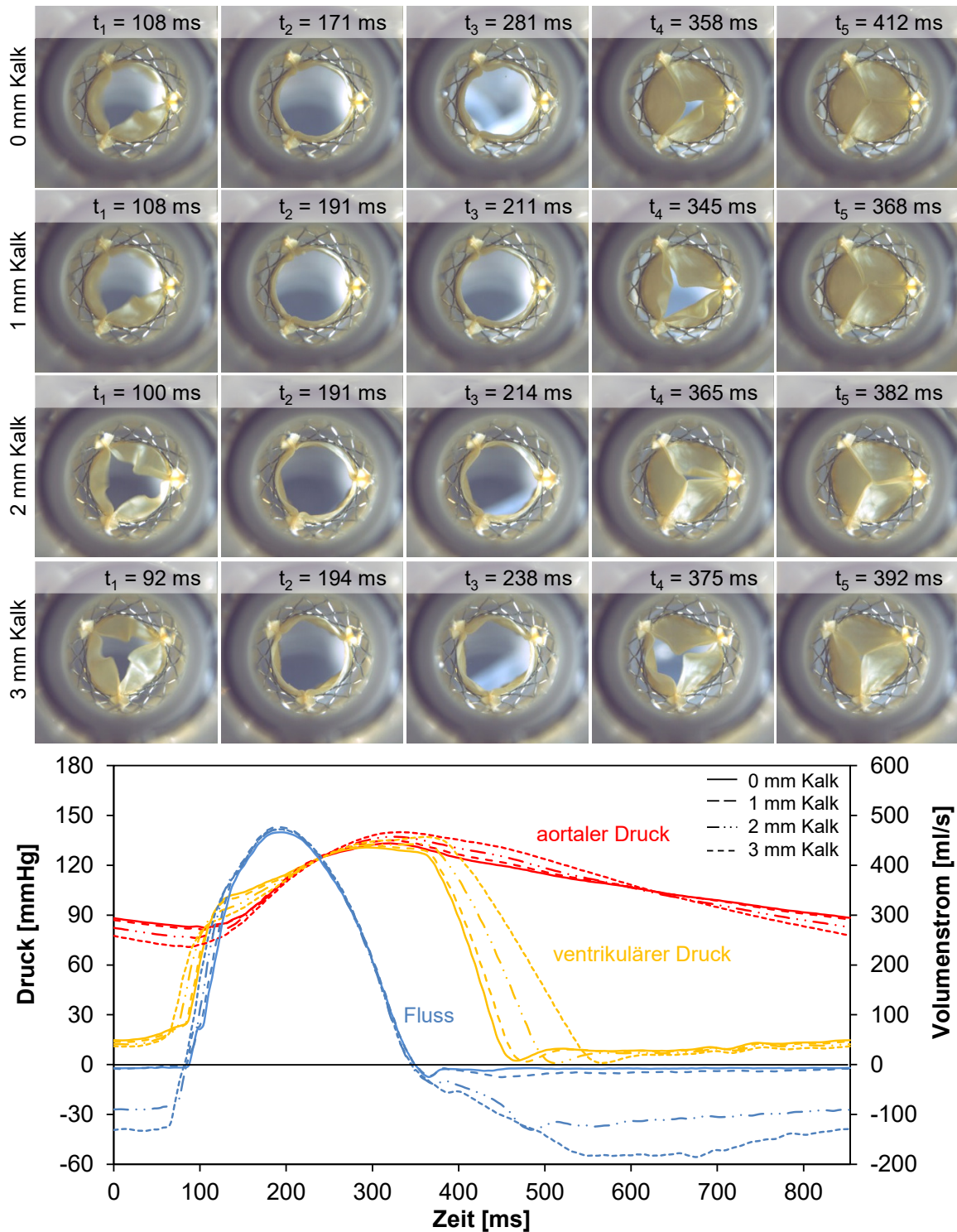
sich keine so ausgeprägten Klaffungen zwischen dem technischen Kalzifizierungsmodell und der TAVP wie bei der *Evolut PRO* Bioprothese. Darüber hinaus kann der PET-Skirt kleinere Ungleichheiten zwischen TAVP und technischem Kalzifizierungsmodell ausgleichen.

Es zeigt sich also, dass die verschiedenen Stent-Konzepte (selbstexpandierend und mechanisch-expandierbar) die Imperfektionen des aortalen Annulus unterschiedlich tolerieren, woraus sich wiederum unterschiedliche hydrodynamische Eigenschaften, insbesondere Regurgitationsverluste ergeben.



**Abb. 54:** *Evolut PRO* Bioprothese vs. *Lotus Valve* in Modellen des aortalen Annulus mit unterschiedlichem Grad der Kalzifizierung (technische Kalzifizierungsmodelle); In den Ansichten sowohl von aortaler Seite als auch von ventrikulärer Seite ist eine teilweise starke Verformung der TAVP zu erkennen.

Die Abb. 55 zeigt die Druck-Volumenstrom-Kennlinien der *Evolut PRO* Bioprothese in den technischen Kalzifizierungsmodellen. Trotz der starken Verformung des Stentkörpers abweichend vom Kreisquerschnitt öffnet die *Evolut PRO* Bioprothese gleichförmig. Auch der Klappenschluss ist in weiten Teilen gleichmäßig. Allein in dem technischen Kalzifizierungsmodell mit 3 mm hohen Kalzifizierungen ist der Klappenschluss aufgrund der starken Verformung eingeschränkt.



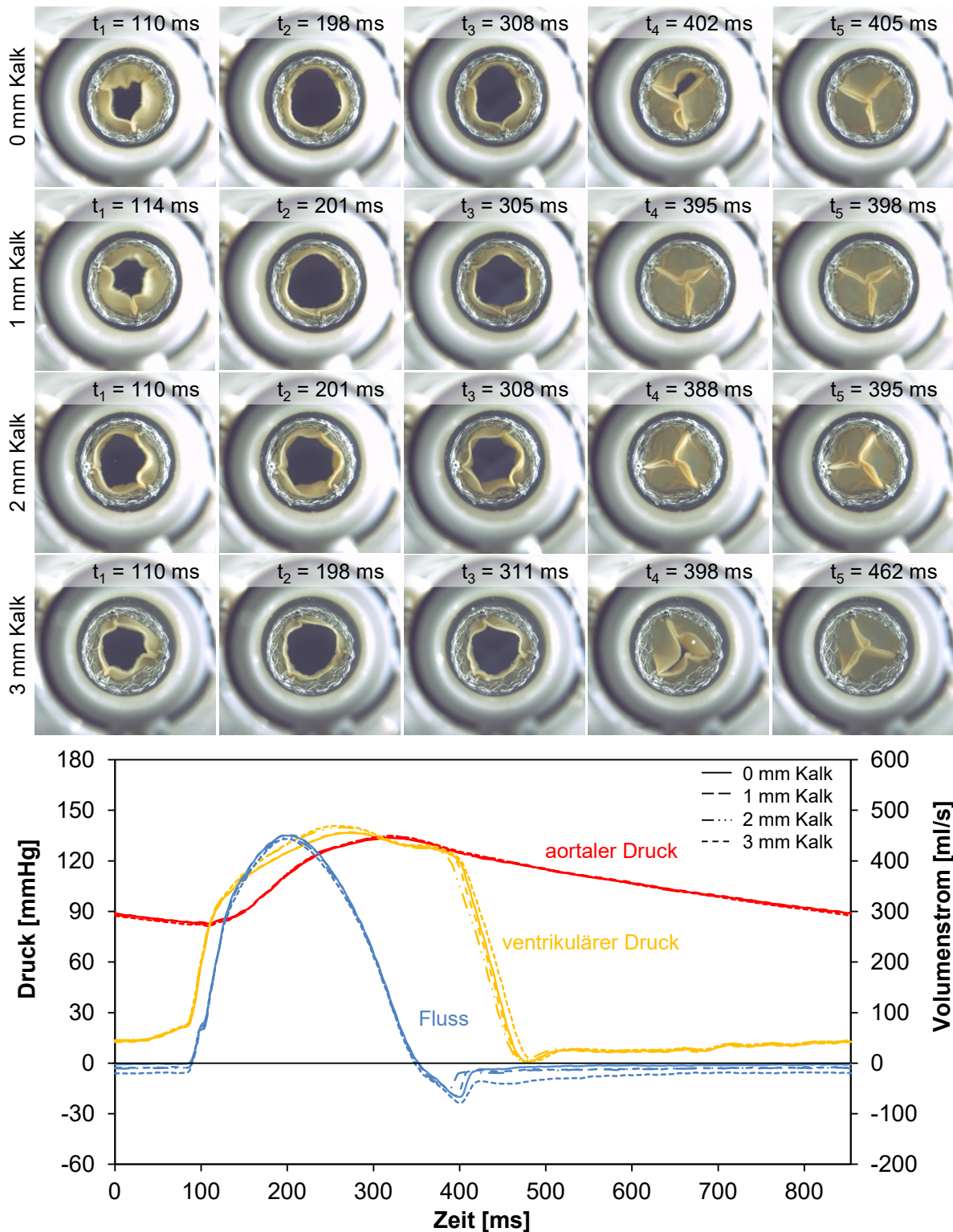
**Abb. 55:** Öffnungs- und Schließverhalten sowie Druck-Volumenstrom-Kennlinien einer *Evolut PRO* Bioprothese in technischen Kalzifizierungsmodellen mit unterschiedlichem Grad der Kalzifizierung zwischen 0 mm und 3 mm, dargestellt sind Mittelwertkurven aus  $n = 30$  Zyklen.



In dem dargestellten Zyklus klappt die freie Kante einer Tasche um. Zu diesem charakteristischen Zeitpunkt, der theoretisch das Ende der Systole beschreibt, bildet sich keine gleichmäßige Koaptationsfläche aus. Erst zu einem späteren Zeitpunkt bei etwa 410 ms klappt das freie Ende nach innen und die *Evolut PRO* Bioprothese schließt vollständig (nicht dargestellt). Der sich anschließende negative Volumenstrom ist demnach als vollständig paravalvulär zu betrachten.

Insbesondere die Volumenstrom-Kennlinie (Abb. 55, blaue Linien) zeigt die Zunahme der Leckage der *Evolut PRO* Bioprothese. Die Differenzierung zwischen Schließ- und Leckvolumen ist nur schwer möglich. Die maximalen sowie minimalen aortalen und ventrikulären Drücke weichen maximal nur um etwa 6% voneinander ab. Es zeigt sich jedoch, dass der ventrikuläre Druck mit zunehmendem Kalzifizierungsgrad langsamer absinkt, sodass sich die volle diastolische Druckdifferenz zwischen aortalem und ventrikulärem Druck später ausbildet. Aufgrund der starken Verformung führt dies dazu, dass das transvalvuläre Leckvolumen, durch die sich schließende Klappe mit zunehmendem Kalzifizierungsgrad größer wird.

Obwohl auch die *Lotus Valve* in den technischen Kalzifizierungsmodellen eine starke Verformung zeigt, öffnet und schließt die TAVP gleichförmig, vgl. Abb. 56. Zu jedem Beginn der Diastole kann die *Lotus Valve* eine vollständige Koaptationsfläche ausbilden. Die Volumenstrom-Kennlinien (Abb. 56, blaue Linien) zeigen, dass die *Lotus Valve* in den technischen Kalzifizierungsmodellen deutlich besser abdichten kann als die *Evolut PRO* Bioprothese. In einem technischen Kalzifizierungsmodell mit 3 mm hohen Kalzifizierungen ist das Leckvolumen zu Beginn der Diastole bei ca. 450 ms etwas erhöht. Bei minimalem ventrikulären Druck, d.h. bei maximaler diastolischer Druckdifferenz, kann die *Lotus Valve* sogar noch effektiver abdichten und das Leckvolumen auf ein vergleichbares Niveau wie in den technischen Kalzifizierungsmodellen mit 1 mm sowie 2 mm verringern.

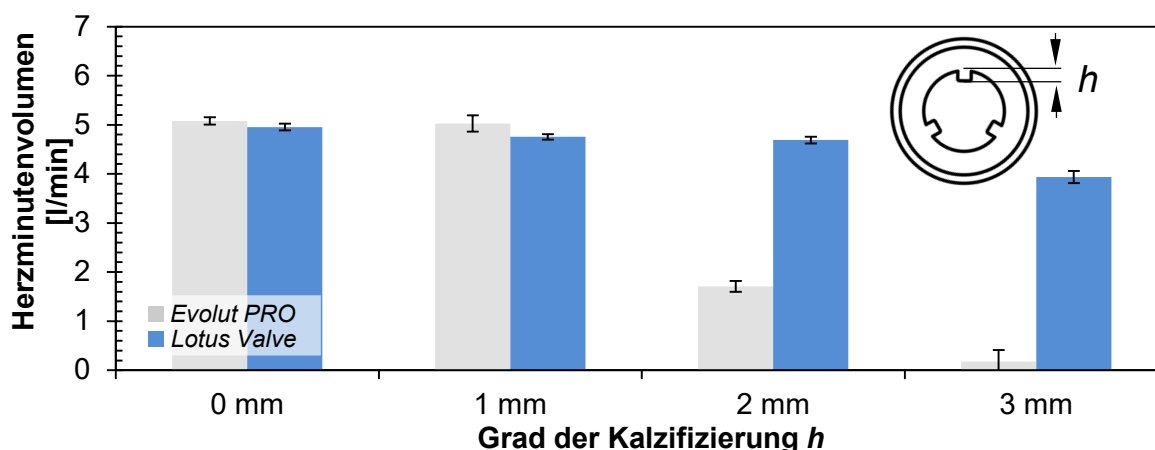


**Abb. 56:** Öffnungs- und Schließverhalten sowie Druck-Volumenstrom-Kennlinien einer *Lotus Valve* in technischen Kalzifizierungsmodellen mit unterschiedlichem Grad der Kalzifizierung zwischen 0 mm und 3 mm, dargestellt sind Mittelwertkurven aus  $n = 20$  Zyklen.

Die geometrische Verformung der beiden TAVP entspricht den Erwartungen, die sich aus der Analyse der Körperspender-Herzen und der Literaturrecherche ergeben, vgl. Abschnitt 8.1 Abb. 48. Der Einfluss der Kalzifizierung des aortalen Annulus auf die hydrodynamischen Eigenschaften von TAVP wird in dem folgenden Abschnitt detailliert dargestellt.

### 8.3.3 Einfluss der technisch nachgebildeten Kalzifizierung des aortalen Annulus auf die paravalvuläre Regurgitation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen

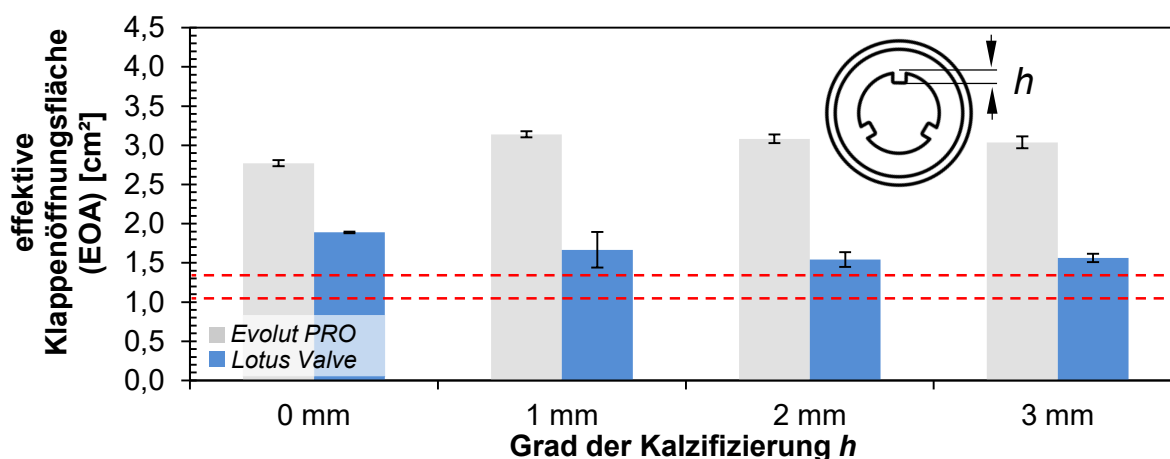
Der Grad der Kalzifizierung des aortalen Annulus hat entscheidenden Einfluss auf das geförderte HMV, insbesondere der *Evolut PRO* Bioprothese. So sinkt das HMV von  $5,08 \text{ l/min} \pm 0,08 \text{ l/min}$  in einem kreisrunden Annulusmodell ohne nachgebildete Kalzifizierung auf  $0,18 \text{ l/min} \pm 0,24 \text{ l/min}$  in einem technischen Kalzifizierungsmodell mit 3 mm hohen Erhebungen. Es wird demnach kein Fluid mehr in die Peripherie gefördert. *In vivo* würde dieser Zustand dem so genannten kompletten Pendelblut entsprechen, d.h. das Blut pendelt im systolisch-diastolischen Wechsel nur noch zwischen Ventrikel und *aorta ascendens* hin und her und wird nicht mehr weiter über den Aortenbogen in die Peripherie gefördert. Dieser Zustand wäre für den Patienten akut lebensbedrohlich. Durch die hohe radiale Festigkeit und den sich daraus ergebenden hohen Anpressdruck kann die *Lotus Valve* deutlich besser zum aortalen Annulus abdichten. Hier sinkt das HMV von  $5,0 \text{ l/min} \pm 0,07 \text{ l/min}$  auf  $3,94 \text{ l/min} \pm 0,12 \text{ l/min}$ , vgl. Abb. 57. Der deutlich flexiblere Stent der *Evolut PRO* Bioprothese kann die starken Erhebungen nicht ausreichend adaptieren. Die sich ergebenden Klaffungen sind zu groß was zu den sehr großen Regurgitationsverlusten führt.



**Abb. 57:** Herzminutenvolumen von *Evolut PRO* Bioprothese vs. *Lotus Valve* in technischen Kalzifizierungsmodellen des aortalen Annulus, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 30$  (*Evolut PRO*) bzw.  $n = 20$  (*Lotus Valve*) Zyklen.

Die EOA wird durch die Kalzifizierung des aortalen Annulus trotz der starken Verformung der TAVP nicht so drastisch beeinflusst. So wird im glatten, runden Annulus eine EOA von  $2,77 \text{ cm}^2 \pm 0,04 \text{ cm}^2$  für die *Evolut PRO* Bioprothese bzw.  $1,89 \text{ cm}^2 \pm 0,01 \text{ cm}^2$  für die *Lotus Valve* gemessen. Im technischen Kalzifizierungsmodell mit 3 mm Erhebungen ist die EOA der *Evolut PRO* Bioprothese leicht erhöht und beträgt  $3,04 \text{ cm}^2 \pm 0,08 \text{ cm}^2$ . Die EOA der *Lotus Valve* hingegen sinkt auf  $1,56 \text{ cm}^2 \pm 0,05 \text{ cm}^2$ . Hierfür ist vor allem die Art der Berechnung der EOA verantwortlich. Entsprechend Gleichung (9) (Abschnitt 4.1.3) wird die EOA für den systolischen Anteil des Herzzyklus berechnet. Die sich anschließende Diastole, in der das große Leckvolumen gemessen wird, wird in der Gleichung nicht berücksichtigt.

Trotz der starken Verformung und der teilweise sehr großen Regurgitation, können beide TAVP die normativen Mindestanforderungen für die EOA erfüllen, vgl. Abb. 57. Die obere rote gestrichelte Linie steht dabei für einen Implantationsdurchmesser von 24 mm und spiegelt die Anforderung an die *Evolut PRO* Bioprothese wieder. Die untere rote gestrichelte Linie entspricht der normativ geforderten EOA bei einem Implantationsdurchmesser von 21 mm und gilt demnach für die *Lotus Valve*. Es lässt sich also ableiten, dass die EOA nicht alleinstehend zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit einer TAVP herangezogen werden kann.

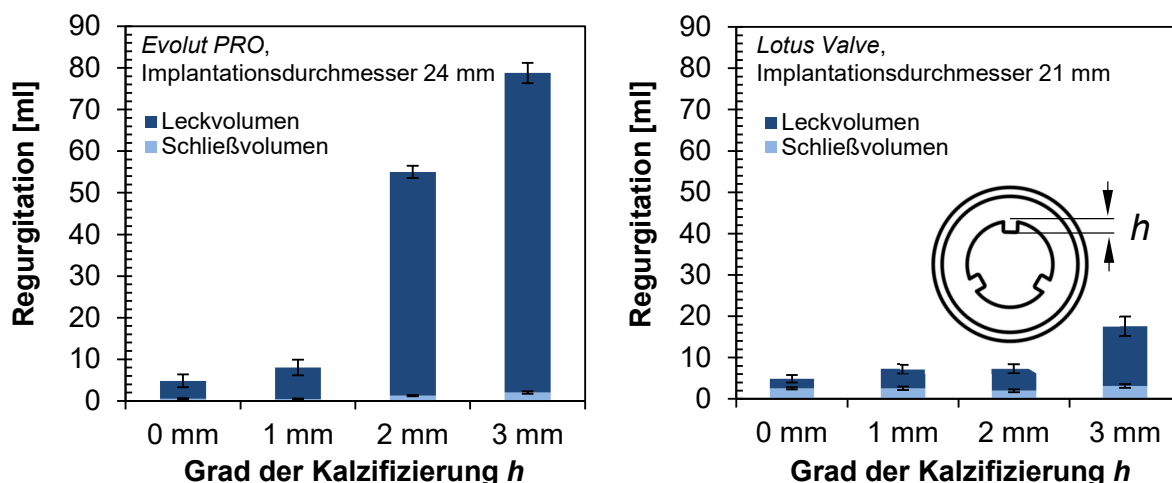


**Abb. 58:** EOA von *Evolut PRO* Bioprothese vs. *Lotus Valve* in technischen Kalzifizierungsmodellen des aortalen Annulus, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 30$  (*Evolut PRO*) bzw.  $n = 20$  (*Lotus Valve*) Zyklen. Die roten gestrichelten Linien entsprechen der Mindestanforderung nach ISO 5840-3 bei einem Implantationsdurchmesser von 21 mm (untere Linie) bzw. 24 mm (obere Linie).

In gleichem Maße wie das HMV sinkt, steigt das Leckvolumen der beiden TAVP, vgl. Abb. 59. Hervorgerufen durch die starke Verformung der *Evolut PRO* Bioprothese vervierfacht sich das Schließvolumen von  $0,52 \text{ ml} \pm 0,16 \text{ ml}$  auf  $2,01 \text{ ml} \pm 0,28 \text{ ml}$ . Das Schließvolumen der *Lotus Valve* ist im glatten Annulus etwa fünfmal so groß und beträgt  $2,55 \text{ ml} \pm 0,25 \text{ ml}$ . Im technischen Kalzifizierungsmodell mit 3 mm Erhebungen steigt es auf  $3,12 \text{ ml} \pm 0,44 \text{ ml}$ .

Der mittlere Druckgradient über die geöffnete Herzklappenprothese (systolischer Druckgradient) im glatten Annulusmodell beträgt für die *Evolut PRO* Bioprothese  $5,33 \text{ mmHg} \pm 0,29 \text{ mmHg}$  und  $10,79 \text{ mmHg} \pm 0,10 \text{ mmHg}$  für die *Lotus Valve*. Mit zunehmendem Grad der Kalzifizierung des aortalen Annulus sinkt der systolische Druckgradient über die *Evolut PRO* Bioprothese auf  $4,59 \text{ mmHg} \pm 0,19 \text{ mmHg}$ , der Druckgradient der *Lotus Valve* steigt hingegen auf  $15,10 \text{ mmHg} \pm 1,06 \text{ mmHg}$  an (technisches Kalzifizierungsmodell, 3 mm). Dieser Anstieg ist vor allem auf die Durchmesser verkleinerung der *Lotus Valve* aufgrund der Verformung durch die Erhebungen im technischen Kalzifizierungsmodell zurückzuführen, die sich in dem im Vergleich zur *Evolut PRO* Bioprothese kleineren Implantationsdurchmesser von 21 mm stärker bemerkbar macht.





**Abb. 59:** Schließ- und Leckvolumen als Bestandteile des Regurgitationsvolumens von *Evolut PRO* Bioprothese (li.) vs. *Lotus Valve* (re.) in technischen Kalzifizierungsmodellen des aortalen Annulus, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 30$  (*Evolut PRO*) bzw.  $n = 20$  (*Lotus Valve*) Zyklen.

Der Vergleich der Ergebnisse zum existierenden Stand der Technik ist schwierig, da bislang keine *in vitro* Ergebnisse zu den beiden untersuchten TAVP veröffentlicht wurden. Darüber hinaus existieren keine Veröffentlichungen zur hydrodynamischen Charakterisierung von TAVP in pathophysiologisch veränderter Implantationsumgebung. Rahmani *et al.* untersuchten die CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), ein Vorgänger-Produkt der *Evolut PRO* Bioprothese, in einem Modell der Aortenwurzel mit integrierten Klappentaschen aus Silikon und einem Durchmesser von 23 mm. Hier betrug der systolische Druckgradient 13 mmHg, die EOA 2,0 cm<sup>2</sup> und das Leckvolumen 22,6 ml [116].

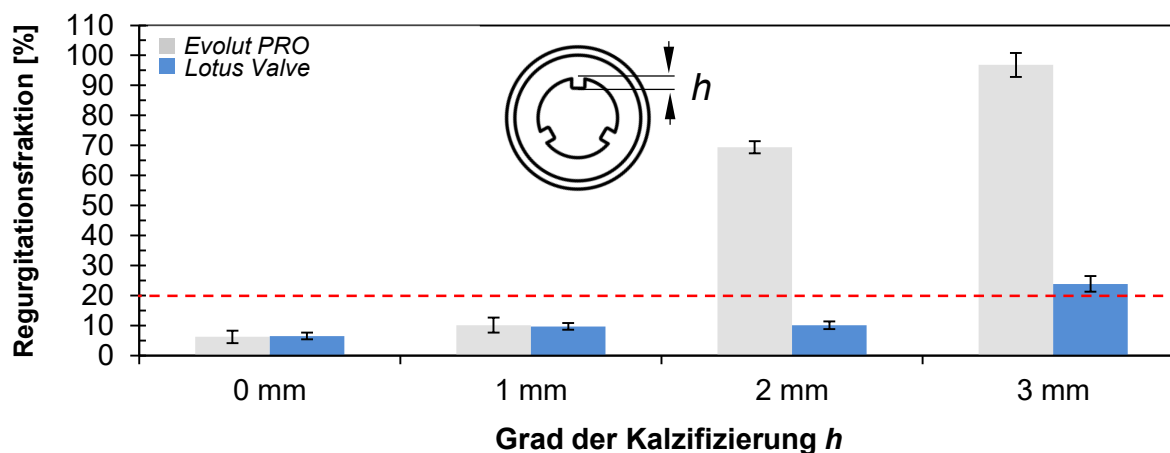
Kütting *et al.* untersuchten ebenfalls die CoreValve in Modellen einer oval verformten Aortenwurzel [183]. Hier wurde je nach Prüfparametersatz und Ausprägung der Ovalität des Modells eine mittlere systolische Druckdifferenz von 3,4 mmHg  $\pm$  0,1 mmHg bis 15,3 mmHg  $\pm$  0,2 mmHg gemessen. Die EOA der untersuchten Core Valve TAVP variierte zwischen 1,6 cm<sup>2</sup> und 2,5 cm<sup>2</sup>. Die Regurgitationsfraktion stieg mit zunehmendem Grad der Ovalität des Modells der Aortenwurzel von 4,1% auf 35,1% [183].

Sedaghat *et al.* untersuchten die CoreValve in verschiedenen valve-in-valve Konfigurationen, d.h. implantiert in chirurgisch implantierbare Bioprothesen. Hier konnte ein systolischer Druckgradient von 10,1 mmHg  $\pm$  0,1 mmHg, eine EOA von 1,99 cm<sup>2</sup>  $\pm$  0,01 cm<sup>2</sup> und ein Leckvolumen von 7,9 %  $\pm$  1,1 % des Schlagvolumens gemessen werden. Leider lassen auch hier die gewählten Prüfparameter nur einen eingeschränkten Vergleich zu [177].

Für die *Lotus Valve* können keine *in vitro* Ergebnisse gefunden werden. In einer Arbeit von Rampat *et al.* wird jedoch über die post-prozedurale Reduktion des systolischen Druckgradienten in 228 Patienten berichtet [249]. Dieser lag bei 11,4 mmHg  $\pm$  5,4 mmHg. Die Klappenöffnungsfläche, die in der klinischen Betrachtung nicht direkt der EOA entspricht, betrug nach

der Implantation einer *Lotus Valve*  $1,6 \text{ cm}^2 \pm 0,5 \text{ cm}^2$ . Leider wurde für die Ergebnisdarstellung nicht detailliert dargestellt, um welche Implantat-Größen es sich handelt [249].

Abb. 60 zeigt abschließend die Regurgitationsfraktion, d.h. den prozentualen Anteil der Regurgitation bezogen auf den Vorwärtsfluss der beiden untersuchten TAVP in den verschiedenen technischen Kalzifizierungsmodellen. Die gestrichelte Linie zeigt dabei die normative Mindestanforderung nach ISO 5840-3, die in diesem Fall für die relevanten Implantationsdurchmesser jeweils 20% beträgt.



**Abb. 60:** Regurgitationsfraktion von *Evolut PRO* Bioprothese vs. *Lotus Valve* in technischen Kalzifizierungsmodellen des aortalen Annulus, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 30$  (*Evolut PRO*) bzw.  $n = 20$  (*Lotus Valve*) Zyklen. Die gestrichelte Linie entspricht der Mindestanforderung nach ISO 5840-3 bei einem Implantationsdurchmesser von 21 mm bis 24 mm.

Es wird deutlich, dass die Implantationsumgebung einen entscheidenden Einfluss auf die Erfüllung der Zulassungsanforderungen haben kann. So kann z.B. die *Evolut PRO* Bioprothese diese bei einer Höhe der Kalzifizierung von 2 mm nicht mehr erfüllen, die Regurgitationsfraktion der *Lotus Valve* überschreitet ab einer Höhe der Kalzifizierung von 3 mm die Mindestanforderungen der Norm. Zur Erhöhung der Sicherheit und Effektivität neuer TAVP sollte daher die pathophysiologische Veränderung der Aortenwurzel und insbesondere die des aortalen Annulus in der hydrodynamischen *in vitro* Prüfung Berücksichtigung finden.

Hinsichtlich der beiden TAVP-Designs kann gezeigt werden, dass die hohe Radialkraft der *Lotus Valve* zu einer Verbesserung der Dichtwirkung der TAVP beiträgt, da die Erhebungen im Bereich des Annulus durch den Stent nach außen weggedrückt werden können, was in einem besseren Formschluss zwischen TAVP und Gefäßwand resultiert. Weiterhin scheint der lamellenartige PET-Skirt der *Lotus Valve* ebenfalls zu einer verbesserten Abdichtung beizutragen. Der glatte abluminal angebrachte Skirt aus Perikard der *Evolut PRO* Bioprothese kann in den vorgestellten Experimenten nicht zu einer zusätzlichen Abdichtung beitragen.

In Anlehnung an den in Abschnitt 3.3 sowie Abschnitt 4.3.4 beschriebenen ARI bzw.  $ARI_{in vitro}$  soll nachfolgend auch für die Untersuchungen in den technischen Kalzifizierungsmodellen der  $ARI_{in vitro}$  berechnet werden, um die *in vitro* Ergebnisse weiter mit der klinischen Forschung zu

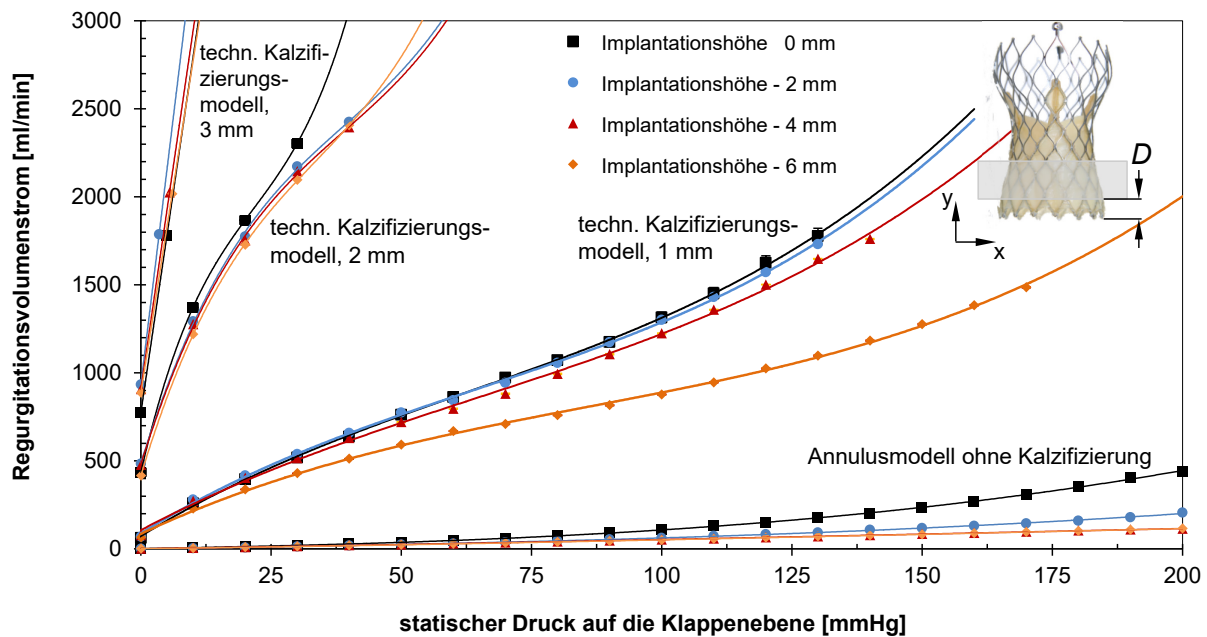
verknüpfen. Für die *Lotus Valve* wird in dem technischen Kalzifizierungsmodell mit einem Kalzifizierungsgrad von 1 mm ein  $ARI_{in vitro}$  von 56,1 berechnet. Für die Untersuchung in bei einem Kalzifizierungsgrad von 3 mm bleibt dieser Kennwert vergleichbar bei 55,2. Für die *Evolut PRO* Bioprothese wird ein  $ARI_{in vitro}$  55,3 bei einem Kalzifizierungsgrad von 1 mm bestimmt. In einem technischen Kalzifizierungsmodell sinkt der  $ARI_{in vitro}$  aufgrund der starken PVR auf 47,8.

Obwohl die PVR insbesondere bei der *Evolut PRO* Bioprothese in einem technischen Kalzifizierungsmodell mit einem Kalzifizierungsgrad von 3 mm sehr hoch ist, was zu einer starken Verringerung des HMV führt, wird der kritische Grenzwert nach Sinning *et al.* für die erhöhte 1-Jahres Mortalität von  $ARI < 25$  bei keiner Messung erreicht. Hier müssen weitere Experimente zeigen, inwieweit Rückschlüsse von der *in vitro* Leistungsfähigkeit auf den *in vivo* ARI zulässig sind. Wahrscheinlich muss die *in vitro* Implantationsumgebung, d.h. Prüfstand und Aortenwurzelmodell, stärker an die *in vivo* Situation angepasst werden, um eine hinreichende Übereinstimmung zu identifizieren.

#### **8.4 Einfluss der Implantationshöhe sowie der technisch nachgebildeten Kalzifizierung des aortalen Annulus auf die Regurgitation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen unter stationären Flussbedingungen**

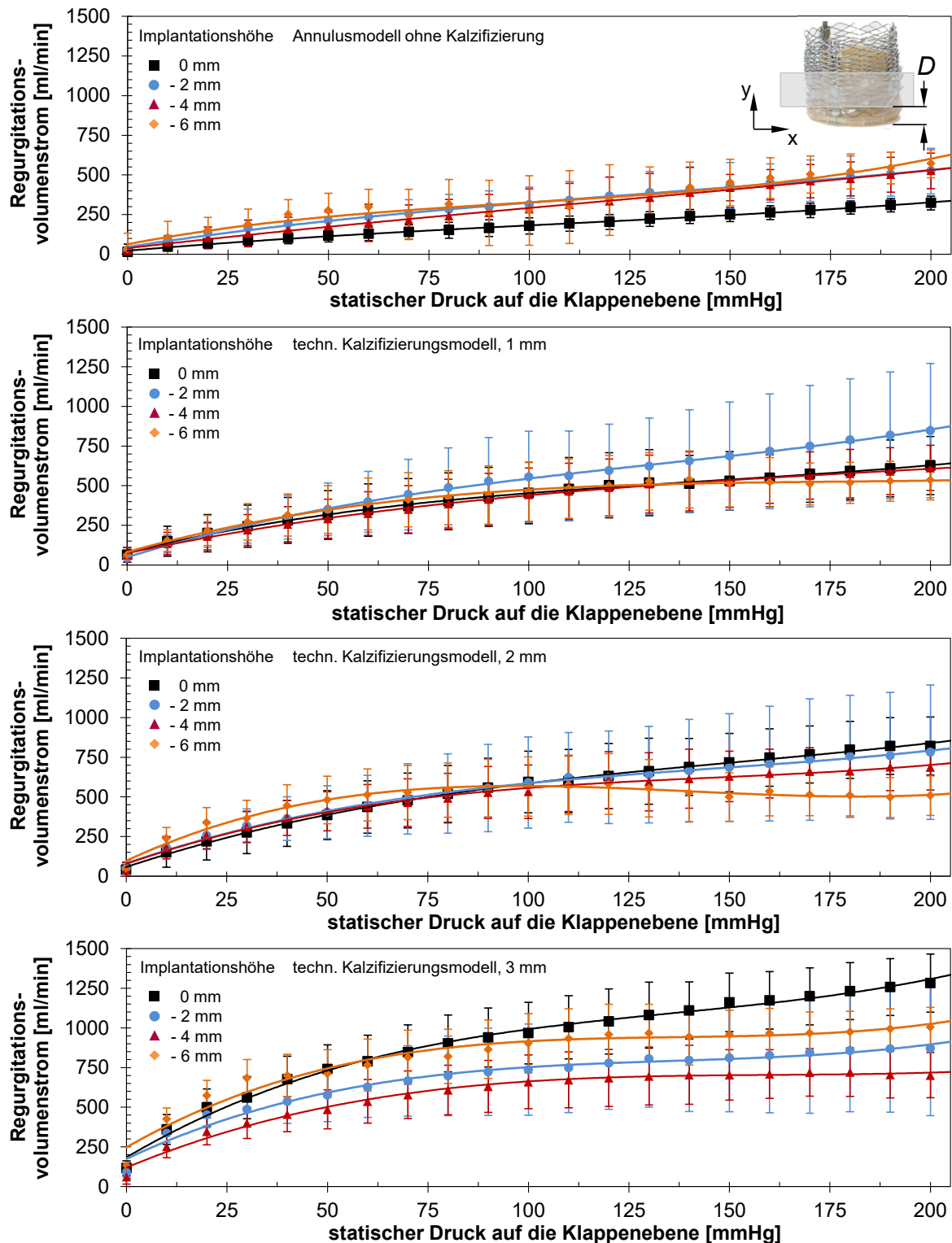
Da die Kalzifizierung des aortalen Annulus einen entscheidenden Einfluss auf die Regurgitation von TAVP hat, werden die entwickelten technischen Kalzifizierungsmodelle nachfolgend für die Untersuchung der PVR unter stationären Flussbedingungen eingesetzt. Hierfür wird die in Abschnitt 5.3 entwickelte Methode adaptiert und die technischen Kalzifizierungsmodelle in die Prüfkammer des Prüfstands integriert. Die zu untersuchenden TAVP, d.h. die *Evolut PRO* Bioprothese sowie die *Lotus Valve* werden in verschiedenen Höhen zwischen 0 mm und - 6 mm in die technischen Kalzifizierungsmodelle implantiert und im stationären retrograden Fluss von 0 mmHg bis zu einem maximal erreichbaren Druck charakterisiert. Auf diese Weise wird der Einfluss der Implantationshöhe auf die PVR in den technischen Kalzifizierungsmodellen charakterisiert.

Für die *Evolut PRO* Bioprothese wird eine sinkende Regurgitation mit zunehmender Implantationstiefe gemessen, vgl. Abb. 61. Bei einer Implantationshöhe bei dem TAVP und technisches Kalzifizierungsmodell am einstromseitigen Ende bündig miteinander abschließen (0 mm) ist die Regurgitation am größten und bei einer Höhe von - 6 mm am geringsten. Weiterhin wird deutlich, dass schon eine geringe Kalzifizierung von 1 mm zu einer starken Zunahme der Regurgitation führt. Dieser Trend setzt sich mit zunehmender Höhe der Kalzifizierung fort. Aufgrund des technischen Funktionsprinzips des Prüfstands ist je nach Betrag des retrograden Volumenstroms nur eine begrenzte Steigerung des Drucks möglich. Diesbezüglich muss zukünftig eine Optimierung des Prüfstands erfolgen. Die maximale Regurgitation von  $2.025,21 \text{ ml} \pm 12,47 \text{ ml}$  ( $n = 3$ ) wird bei einem Druck von 6 mmHg in dem Annulusmodell mit 3 mm Kalzifizierung gemessen.



**Abb. 61:** Regurgitation einer *Evolut PRO* Bioprothese bei unterschiedlicher Implantationshöhe -  $6 \text{ mm} \leq D \leq 0 \text{ mm}$  in verschiedenen technischen Kalzifizierungsmodellen mit Erhebungen zwischen 0 mm bis 3 mm in Abhängigkeit steigenden Drucks bei stationärem Fluss auf die geschlossene TAVP; dargestellt sind Mittelwert-Kurven  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 3$  Messungen sowie polynomische Trendlinien.

Für die *Lotus Valve* ist kein eindeutiger Trend zwischen der Implantationshöhe in einem technischen Kalzifizierungsmodell und der resultierenden Regurgitation zu erkennen. Darüber hinaus steigt die Regurgitation mit zunehmendem Kalzifizierungsgrad nicht so drastisch an wie bei der *Evolut PRO* Bioprothese. Weiterhin ist zu erkennen, dass es mit steigendem Druck zu einem Abflachen der Kurvenverläufe kommt, d.h. mit zunehmendem Druck kann die Prothese besser zum umliegenden Annulusmodell abdichten. Dies wird wahrscheinlich vor allem durch den lamellenartigen PET-Skirt verursacht. In jedem technischen Kalzifizierungsmodell kann ein Maximaldruck von 200 mmHg auf die *Lotus Valve* aufgebracht werden. Weiterhin sind die Standardabweichungen der jeweils zwei Messungen deutlich größer als bei der *Evolut PRO* Bioprothese. Hier müssen weitere Versuche geplant und durchgeführt werden, um eine Varianz zwischen verschiedenen TAVP eines Typs genau beurteilen zu können.



**Abb. 62:** Regurgitation einer *Lotus Valve* bei unterschiedlicher Implantationshöhe  $-6 \text{ mm} \leq D \leq 0 \text{ mm}$  in verschiedenen technischen Kalzifizierungsmodellen mit Erhebungen zwischen 0 mm bis 3 mm in Abhängigkeit steigenden Drucks bei stationärem Fluss auf die geschlossene TAVP; dargestellt sind Mittelwert-Kurven  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 2$  Messungen sowie polynomische Trendlinien.

Es kann erneut gezeigt werden, dass die Geometrie der Implantationsumgebung einen entscheidenden Einfluss auf die PVR von TAVP hat. Aus diesem Grund sollte die Pathophysiologie des aortalen Annulus auch für *in vitro* Prüfmethode berücksichtigt werden. Die entwickelten technischen Kalzifizierungsmodelle in Kombination mit den entwickelten Prüfmetho-

den für die hydrodynamische Charakterisierung von TAVP unter stationären sowie pulsatilen Flussbedingungen eignen sich für derartige Untersuchungen und liefern eine umfassende *in vitro* Charakterisierung der Hydrodynamik von TAVP.

### **8.5 Einfluss der technisch nachgebildeten Kalzifizierung des aortalen Annulus auf das radiale Last-Verformungs-Verhalten von TAVP**

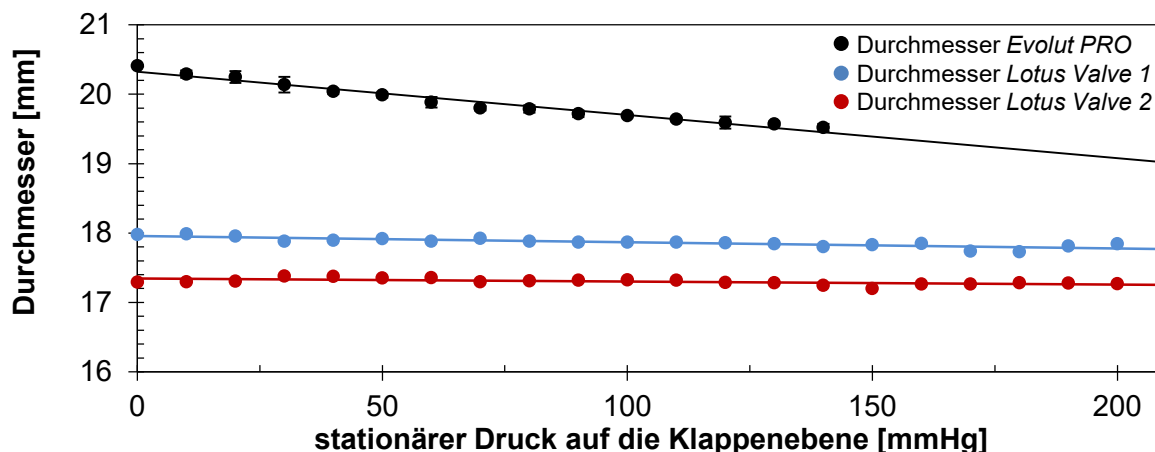
Abschließend werden die technischen Kalzifizierungsmodelle genutzt, um zu untersuchen inwieweit die Kalzifizierung des aortalen Annulus einen Einfluss auf die radiale Last-Verformung von TAVP hat. Vielleicht kann so nachgewiesen werden, dass die radiale Belastung einer TAVP durch die starke Deformation abweichend vom Kreisquerschnitt verändert wird. Hierfür wird in die in Abschnitt 7.1 entwickelte Methode adaptiert. Anstelle der glatten, kreisrunden Silikonringe werden die technischen Kalzifizierungsmodelle in die Prüfkammer des Prüfstands eingesetzt.

Aufgrund der Tatsache, dass in den technischen Kalzifizierungsmodellen mit einer Höhe der Kalzifizierung von 2 mm sowie 3 mm die Regurgitation stark ansteigt, sodass z.B. bei der *Evolut PRO* Bioprothese nur ein geringer Druck von ca. 40 mmHg auf die TAVP aufgebracht werden kann, vgl. Abschnitt 8.4, und die Verformung der TAVP in diesen Modellen zur Ausbildung eines ungleichförmigen Durchmessers führt, werden die Untersuchungen zum radialen Last-Verformungs-Verhalten nur in dem technischen Kalzifizierungsmodell mit einer Höhe der Kalzifizierung von 1 mm durchgeführt.

Die durchschnittliche Verformung der *Evolut PRO* Bioprothese über den untersuchten Druckbereich von 0 mmHg bis zu 140 mmHg beträgt  $60 \mu\text{m} \pm 60 \mu\text{m}$  pro 10 mmHg, vgl. Abb. 63. Die maximale Verformung beträgt  $89 \mu\text{m} \pm 5 \mu\text{m}$ . Im Vergleich hierzu liegt die maximale Verformung in einem kreisrunden, glatten aortalen Annulus bei  $1,3 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$  und in einem Druckbereich von 0 mmHg bis 200 mmHg durchschnittlich bei  $50 \mu\text{m} \pm 40 \mu\text{m}$ , vgl. Abschnitt 7.1. Die durchschnittliche Verformung über den untersuchten Druckbereich von 0 mmHg bis zu 200 mmHg der beiden *Lotus Valve* Prothesen beträgt  $10 \mu\text{m} \pm 30 \mu\text{m}$  pro 10 mmHg. Da beide *Lotus Valve* Prothesen im technischen Kalzifizierungsmodell mit 1 mm hohen Erhebungen einen abweichenden Ausgangsdurchmesser zeigen, werden die gemessenen radialen Last-Verformungen beider Prothesen separat dargestellt. Die maximale Verformung beträgt hier  $30 \mu\text{m}$  für die *Lotus Valve 1* und  $20 \mu\text{m}$  für die *Lotus Valve 2*. In einem kreisrunden, glatten Annulusmodell wird eine radiale Last-Verformung von  $0 \mu\text{m} \pm 20 \mu\text{m}$  sowie eine maximale radiale Last-Verformung von  $40 \mu\text{m}$  gemessen, vgl. Abschnitt 7.1.

Es kann abschließend festgestellt werden, dass die radiale Last-Verformung in den technischen Kalzifizierungsmodellen im untersuchten Druckbereich durchschnittlich etwas höher ist als in glatten, kreisrunden Annulusmodellen. Ursächlich hierfür kann die Deformation abweichend vom Kreisquerschnitt sein, die durch die Erhebungen in den technischen Kalzifizie-

rungsmodellen hervorgerufen wird. Der Stent der jeweiligen TAVP kann den auf die geschlossene Klappe wirkenden Druck nicht mehr gleichmäßig aufnehmen. Die Last-Einleitung sowie -Verteilung vom Klappenkörper, d.h. den Klappentaschen, in den Stent der TAVP ist ungleichmäßig was zur Erhöhung der radialen Last-Verformung führt.



**Abb. 63:** Druck-Durchmesser-Kennlinien der  $n = 3$  Messungen  $\pm$  Standardabweichungen an einer *Evolut PRO* Bioprothese vs. der beiden Einzelmessungen an zwei *Lotus Valve* in einem technischen Kalzifizierungsmodell mit einer Höhe der Kalzifizierung von 1 mm.

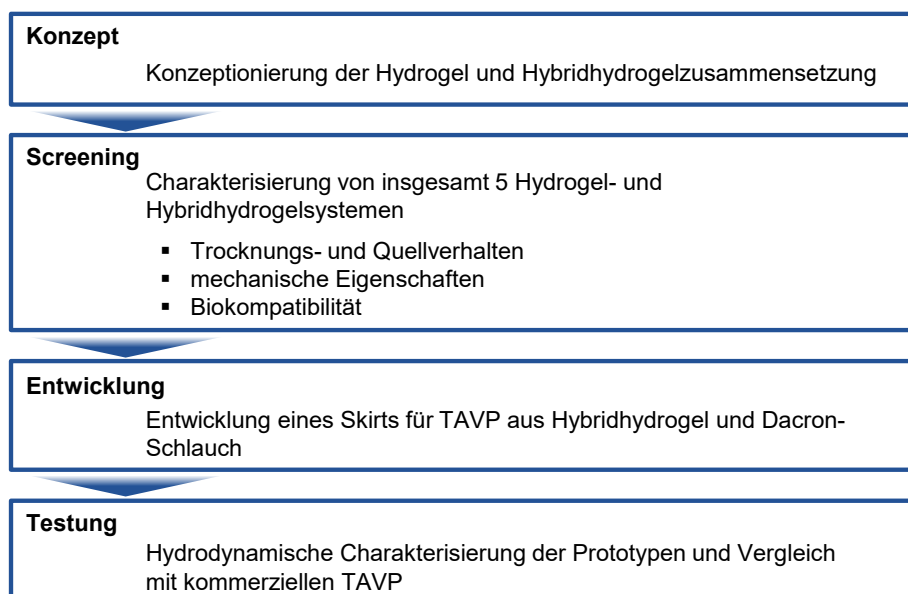
Die pathophysiologische Veränderung, d.h. die Kalzifizierung, des aortalen Annulus bestimmt im Wesentlichen den Sitz der TAVP innerhalb der Aortenwurzel und somit die Dichtigkeit der Prothese sowie das Auftreten von PVR [250–252]. Die PVR ist das entscheidende Kriterium über klinischen Erfolg oder Misserfolg sowie die Langzeitergebnisse einer TAVI, dennoch wird diese Kalzifizierung in den Anforderungen für zulassungsrelevante Prüfungen neuartiger TAVP nicht ausreichend berücksichtigt [10,21,148,253]. Die entwickelten technischen Kalzifizierungsmodelle liefern hier einen neuen Beitrag und ermöglichen die hydrodynamische Charakterisierung von TAVP in stationären und pulsatilen Flussbedingungen. Dieser vielseitige Einsatz der technischen Kalzifizierungsmodelle ermöglicht die Anwendung neuer Messmethoden und damit eine genauere Beschreibung der PVR. Weiterhin können durch vergleichende Untersuchungen zwischen verschiedenen TAVP-Typen mit Hilfe der neuen Methoden Entwicklungsanforderungen für neuartige TAVP abgeleitet werden, was die Sicherheit und Effizienz der TAVP zukünftig erhöhen wird.

## 9 Dichtungstechnologie zur Reduktion der paravalvulären Regurgitation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen mit Hilfe von Hybridhydrogelen

### 9.1 Entwicklung eines Konzepts zur formschlüssigen Abdichtung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in der pathophysiologisch veränderten Aortenwurzel

Neben den bislang im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Skirts aus unterschiedlichen Materialien, wie z.B. Perikard bei der *Evolut PRO* Bioprothese (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) oder PET bei der *Lotus Valve* (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), existieren in bestehenden Patenten weitere Lösungen zur Vermeidung der PVR. So kann beispielsweise das einflussseitige Ende des Klappenkörpers am Stent speziell gestaltet sein, sodass das Perikard bündig oder in Lamellen mit dem Stent abschließt [254,255]. Ein weiterer Ansatz ist die Anbringung eines Dichtungsrings, vergleichbar zu einem Skirt, jedoch dicker, der abluminal am einflussseitigen Ende der Klappenprothese befestigt ist, um einen Spalt zwischen Stent und Aortenwand zu verschließen [256,257]. Darüber hinaus existieren Ideen, die PVR mit einer Art abluminalen Schirm zu reduzieren [258–262]. Strömt Blut in retrograder Richtung zwischen Gefäßwand und TAVP vorbei, öffnet sich der Schirm und verhindert den Rückfluss.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird eine Technologie zur Vermeidung von PVR in Form eines Dichtungsringes bzw. Skirts entwickelt, der aus neuartigen Hybridhydrogelen besteht. Hierfür werden zunächst verschiedene Hybridhydrogele synthetisiert und hinsichtlich ihrer Eignung charakterisiert. Anschließend erfolgt die Entwicklung eines Skirts aus Hybridhydrogel für TAVP und die Herstellung und hydrodynamische Charakterisierung von TAVP-Prototypen, vgl. Abb. 64.

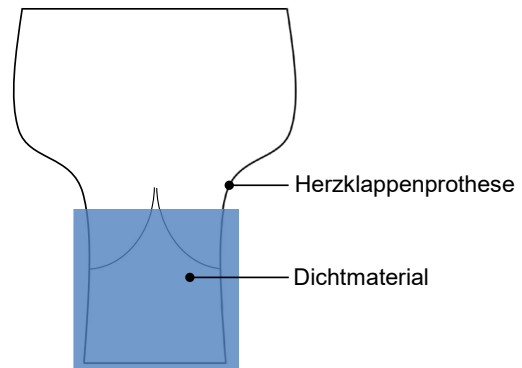


**Abb. 64:** Schema zur Entwicklung eines Skirts aus Hybridhydrogel zur Verringerung der PVR von TAVP.



Der Skirt wird am einflussseitigen Ende einer TAVP angebracht und soll, in Anlehnung an die Untersuchungen aus Abschnitt 8.2.1, einen Zwischenraum von 3 mm zwischen TAVP und Gefäßwand überbrücken, vgl. Abb. 66.

Wird die Herzklappenprothese in einen nicht ideal runden, kalzifizierten Querschnitt der Aorta oder in eine bikuspidale native Herzklappe implantiert, kann das Dichtmaterial durch Quellung gezielt in die verbleibenden Zwischenräume quellen, die durch eine ungleichmäßige Dilatation der Herzklappenprothese im Querschnitt der Aorta hervorgerufen werden. Durch diese individuelle Adaption der Geometrie kann eine Komplikation aufgrund von PVR eliminiert werden.



**Abb. 65:** Schematische Darstellung einer Herzklappenprothese mit einem Dichtmaterial am einflussseitigen Ende der Prothese (blau).

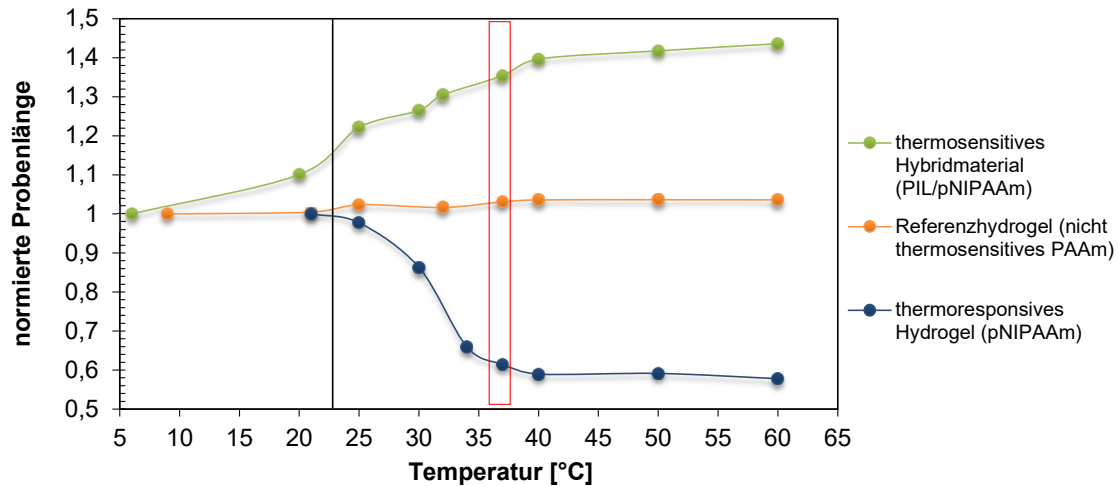
Das neuartige Hybridhydrogel besteht aus mindestens zwei Monomeren, die mithilfe eines Crosslinkers, ggf. eines Radikalstarters und eines Katalysators copolymerisiert werden. Eine der Komponenten ist dabei eine ionische Flüssigkeit (engl. ionic liquid, IL), eine weitere zeigt ein thermosensitives oder -responsives Verhalten. Die Hybridisierung der Komponenten verbessert dabei sowohl das Quellverhalten als auch die mechanische Stabilität des Dichtmaterials.

Generell weisen Hydrogele eine chemische und physikalische Verknüpfung ihrer polymeren Netzwerkstruktur auf, durch die sie eine dauerhafte Form annehmen können [263–265]. Weiterhin erlaubt ihre chemische Struktur die Absorption von Flüssigkeiten, die zu einer Quellung des Gels führt. Die Quellung dieser Hydrogele erfolgt unmittelbar und unkontrolliert bei Kontakt mit Flüssigkeit und endet zumeist, wenn keine neue Flüssigkeit hinzugefügt oder der Raum zur Quellung bzw. Ausbreitung des Hydrogels begrenzt wird [266]. Einfache Hydrogele können ein Mehrfaches ihrer Trockenmasse an Flüssigkeit aufnehmen, ihre mechanische Stabilität nach der Quellung ist jedoch gering [267]. Darüber hinaus dauert der Vorgang der Quellung in den meisten Fällen mehrere Stunden oder sogar Tage [268]. Das neuartige Hybridhydrogel verfügt im Gegensatz dazu über ein thermosensitives Verhalten, das durch eine Änderung der Temperatur die Möglichkeit einer beschleunigten, kontrollierten Flüssigkeitsaufnahme schafft.

Während eine Herzklappenprothese beim Ladevorgang vor der Implantation kurzzeitig sehr niedrigen ( $< 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) aber höchstens Raumtemperaturbedingungen (ca.  $22^{\circ}\text{C}$ ) ausgesetzt ist, erfährt sie während des Implantationsvorgangs eine Temperaturerhöhung um etwa  $15^{\circ}\text{C}$  bis  $20^{\circ}\text{C}$  auf Körpertemperatur von etwa  $37^{\circ}\text{C}$ . Diese Erhöhung der Umgebungstemperatur *in vivo* wirkt als eine Art Schalter oder Stimulus, durch welchen sich die physikalischen Eigenschaften der polymeren Netzwerkstruktur des neuartigen Hybridmaterials sprunghaft ändern, vgl. Abb. 66.

Die meisten thermoresponsiven Hydrogele, wie beispielsweise quervernetztes Poly(N-isopropylacrylamid) (pNIPAAm), zeigen keine Quellung sondern eine kontrollierte Schrumpfung

des quervernetzten Gelkörpers (kollabiertes Gel) bei einem literaturbekannten Phasenübergang von ca. 32°C (blaue Kurve, Abb. 66) [269–271].



**Abb. 66:** Beispielhafte Darstellung des Quellungsverhaltens verschiedener Hydrogele bei Erhöhung der Umgebungstemperatur [Bedingungen: vorgequollener Zustand der Hydrogele, wässriges System, Angabe der normierten Probenlänge] Markierte Temperaturbereiche:   **schwarz:** Umgebungstemperatur   **rot:** Körpertemperatur.

Damit sind sie durch Temperaturänderungen in diesem Bereich zwar schaltbar, zeigen jedoch nicht die gewünschte Intensivierung der Quellung bei Körpertemperatur. Gleichmaßen nachteilig reagieren Hydrogele aus z.B. Polyacrylamid (PAAm), die überhaupt keine signifikante Größenänderung bei steter Temperaturerhöhung zeigen (orange Kurve, Abb. 66) [272,273]. Die Copolymerisation einer polymerisierbaren ionischen Komponente und einer thermosensitiven Komponente in verschiedenen Mischungsverhältnissen hat hingegen sowohl einen Einfluss auf das Quellverhalten als auch auf die mechanische Stabilität des resultierenden Hybridhydrogels [274,275].

Die neuartigen Hybridhydrogele, aus beispielsweise Poly-1-Vinyl-3-Isopropylimidazolium Bromid ( $p[\text{ViPrIM}]^+[\text{Br}]^-$ , PIL) und pNIPAAm, quellen unmittelbar und außergewöhnlich stark bei Temperaturerhöhung auf Körpertemperatur, vgl. grüne Kurve, Abb. 66. Zudem weisen sie eine über die Maßen erhöhte mechanische Stabilität im Vergleich zu ihren Einzelkomponenten auf.

Durch die beschriebenen verbesserten Eigenschaften wird die grundsätzliche Quellung der Hybridhydrogele in wässrigen Systemen und damit die Fähigkeit zur Abdichtung einer Herzklappenprothese stark erhöht. Diese verbesserte Abdichtung kann die Leckage von Herzklappenprothesen eliminieren und somit eine neue Generation dieser hervorbringen.

## **9.2 Charakterisierung von Hybridhydrogelen für die formschlüssige Abdichtung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Hydrogele bzw. Hybridhydrogele PAAM, PIL/pNIPAAm, und PIL/Polyacrylsäure (PAAc) auf ihre Eignung als Skirtmaterial für TAVP untersucht. Darüber hinaus wird für das Hybridhydrogel PIL/pNIPAAm eine Optimierung der Quellungseigenschaften durch Variation der Crosslinker-Konzentration angestrebt.

Die genannten fünf Hydrogele werden zunächst hinsichtlich ihres Trocknungs- und Quellverhaltens untersucht. Basierend auf diesen Ergebnissen erfolgt die Auswahl geeigneter Materialien für weitere Analysen zur Bestimmung des thermosensitiven Verhaltens sowie zur Charakterisierung der mechanischen Festigkeit bei Zug- und Druckbelastung. Darüber hinaus erfolgt die Bewertung der Biokompatibilität der neuartigen Hybridhydrogele im direkten Zellkontakt sowie in einem Eluattest.

Die Untersuchungen werden mit der Herstellung von TAVP-Prototypen mit einem Skirt aus Hybridhydrogelen abgeschlossen. Um die in dieser Arbeit entwickelten Methoden weiterzuentwickeln und zu erproben, werden die Prototypen mit Hilfe der, in Abschnitt 8.2 entwickelten, technischen Kalzifizierungsmodellen hydrodynamisch charakterisiert. Auf diese Weise kann auch das Abdichtverhalten des jeweiligen Hybridhydrogels und damit die Funktionsweise des Dichtkonzepts bewertet werden.

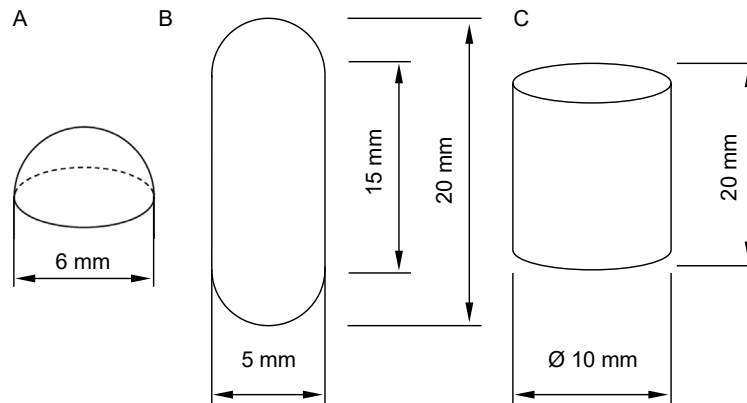
### **9.2.1 Herstellung von Prüfkörpern für die Charakterisierung der Hybridhydrogele**

Die Synthese der monomeren IL ViPRIM<sup>+</sup>Br erfolgt nach Pinaud *et al.*, daher wird auf eine Beschreibung der Synthese an diese Stelle verzichtet [272]. Die Synthese der verschiedenen Hybridhydrogele erfolgt anhand der Synthesevorschriften, die von der Arbeitsgruppe Biomaterialien und Polymerchemie des IBMT entwickelt wurden. Zur Untersuchung der mechanischen Stabilität sowie des Quellverhaltens des Hybridhydrogels PIL/pNIPAAm wird die Konzentration des verwendeten Crosslinkers zwischen 1,0% (PIL/pNIPAAm\_1), 1,3% (PIL/pNIPAAm\_2) sowie 1,5% (PIL/pNIPAAm\_3) variiert.

Für die verschiedenen Untersuchungen werden unterschiedliche Formen der Prüfkörper benötigt. Zur Herstellung der Prüfkörper werden daher Gussformen mittels 3D-CAD (Creo Parametric 3.0, PTC, Needham, MN, USA) konstruiert, mit Hilfe eines 3D-Druckers (Drucker: Form 2, Polymer: Flexible Resin, RS-F2-FLGR-02, Formlabs, Somerville, MN, USA) hergestellt und anschließend für 60 min unter UV-Licht ausgehärtet (CL-100, Ultra-Violett Products, Cambridge, UK). Die verschiedenen Prüfkörper sind in Abb. 67 dargestellt.

Für die Trocknungs- und Quellversuche werden Halbkugeln mit einem Durchmesser von 6 mm, für die Zugversuche Stabproben mit einer Länge von 20 mm, einer Breite von 5 mm

und einer Dicke von 2 mm und für die Druckversuche zylindrische Proben mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Höhe von 20 mm hergestellt.



**Abb. 67:** Schematische Darstellung der verschiedenen Prüfkörper, Halbkugel zur Untersuchung des Trocknungs- und Quellverhaltens (A), Flachstab für uniaxiale quasistatische Zugversuche (B) sowie Zylinder für uniaxiale quasistatische Druckversuche (C).

Im Anschluss an die Synthese in den Gussformen werden die Prüfkörper für dreimal 60 min in Reinstwasser gewaschen, nach jedem Waschvorgang wird das Reinstwasser gewechselt.

## 9.2.2 Untersuchung des Trocknungs- und Quellverhaltens von Hybridhydrogelen in Abhängigkeit der chemischen Zusammensetzung sowie der Umgebungstemperatur

### Materialien und Methoden

Zur ersten Charakterisierung der Hydrogele und Hybridhydrogele wird deren Trocknungs- und Quellverhalten untersucht. Für die Trocknung werden die o.g. Halbkugeln an Umgebungsluft bei  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  unter ständiger Frischluftzufuhr im Inkubator (Modell 1000, Heidolph Instruments, Schwabach, Deutschland) bis zur vollständigen Aushärtung des jeweiligen Hydrogels bzw. Hybridhydrogels für etwa neun Tage gelagert. Während der Trocknung wird sowohl die Größe des Prüfkörpers (Stereomikroskop SZX16, Olympus, Hamburg, Deutschland) als auch seine Masse (Analysewaage KERN 770, KERN & Sohn, Balingen, Deutschland) dokumentiert.

Nach der Trocknung werden die Prüfkörper sowohl bei Umgebungstemperatur, als auch bei  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  in NaCl gelagert. Nach einer initialen Massen- sowie Größenbestimmung wird der Masse- und Volumenzuwachs nach 1 h, 2 h, 24 h sowie 96 h bestimmt. Insgesamt werden jeweils  $n = 3$  Prüfkörper pro Hybridhydrogel und Versuchsreihe untersucht.

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Prüfkörpern herzustellen, wird die Masse  $m_x$  sowie das Volumen  $V_x$  eines Prüfkörpers zu einem Messzeitpunkt  $X$  auf den jeweiligen Ausgangswert ( $m_0$ ,  $V_0$ ) normiert. Mit dem gemessenen Durchmesser  $d$  einer Probe kann dessen Volumen nach Gleichung (15) berechnet werden.

$$V_{Probe} = \frac{1}{12} \pi d^3 \quad (15)$$

Für die Trocknung wird anschließend die normierte Masse  $m_n$  nach Gleichung (16) sowie das normierte Volumen  $V_n$  nach Gleichung (17) berechnet.

$$m_{nT} = \frac{m_x}{m_0} \cdot 100\% \quad (16)$$

$$V_{nT} = \frac{V_x}{V_0} \cdot 100\% \quad (17)$$

Für die Quellung ist die Masse- sowie Volumenzunahme im Vergleich zum Ausgangswert relevant. Daher wird die Massezunahme nach Gleichung (18) sowie die Volumenzunahme nach Gleichung (19) berechnet.

$$m_{nQ} = \left( \frac{m_x}{m_0} - 1 \right) \cdot 100\% \quad (18)$$

$$V_{nQ} = \left( \frac{V_x}{V_0} - 1 \right) \cdot 100\% \quad (19)$$

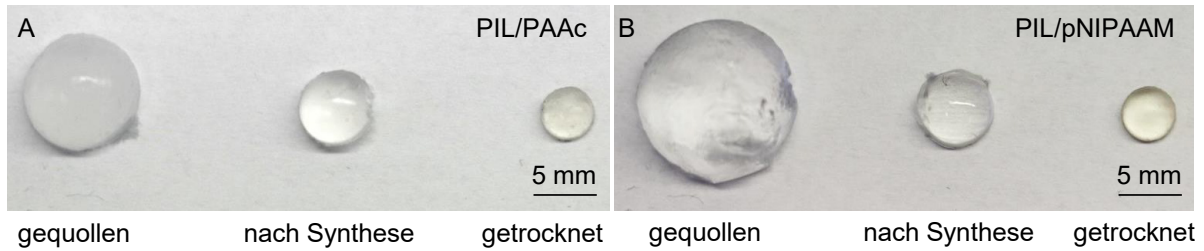
### **Quellverhalten bei 37°C nach Trocknung an Luft**

Die Lufttrocknung über mehrere Tage führt zu einer deutlichen Volumenkontraktion der Hydrogele bzw. Hybridhydrogele, was auf das langsame Verdunsten des Wassers aus den Proben zurückzuführen ist. Die schrittweise Entfernung der, in der Polymerstruktur eingelagerten, Wassermoleküle bewirkt eine Annäherung der Polymerketten und verursacht somit ein Zusammenschrumpfen der Prüfkörper. Die geringste normierte Masse von  $1,28\% \pm 0,07\%$  wird für das Hybridhydrogel PIL/PAAc gemessen. Die maximale verbleibende Masse nach der Trocknung behält PAAm  $17,82\% \pm 0,51\%$ . Die Hybridhydrogele PIL/pNIPAAm\_1, PIL/pNIPAAm\_2, PIL/pNIPAAm\_3 trocknen alle drei etwa auf ein vergleichbares Maß, die verbleibende Masse beträgt jeweils  $2,71\% \pm 0,06\%$ ,  $3,25\% \pm 0,23\%$  sowie  $3,76\% \pm 0,19\%$ . Grundsätzlich trocknen die PIL/pNIPAAm Hybridhydrogele etwas langsamer als die beiden anderen Hydrogele. Nach neun Tagen kann jedoch für alle Proben kein weiterer Masseverlust festgestellt werden.

Vor dem Hintergrund einer Anwendung der Materialien an TAVP ist die Volumenabnahme während der Trocknung interessant, da das Skirt-Material den späteren gecrimpten Durchmesser der TAVP nicht vergrößern sollte. Nach neun Tagen erreicht das Volumen bei allen getesteten Hydrogelen das Minimum. Bei PAAm kann bereits nach fünf Tagen keine weitere Volumenabnahme beobachtet werden. Das geringste relative Volumen wird für PIL/PAAc gemessen, es beträgt  $1,77\% \pm 0,18\%$ . Das größte Volumen von  $15,03\% \pm 0,76\%$  wird für PAAm gemessen. Die Volumina der weiteren drei Hydrogele liegen leicht über dem Volumen von PIL/PAAc (PIL/pNIPAAm\_1:  $2,76\% \pm 0,24\%$ , PIL/pNIPAAm\_2:  $3,86\% \pm 0,26\%$ , PIL/pNIPAAm\_3:  $4,12\% \pm 0,77\%$ ). In Abb. 68 sind exemplarische Prüfkörper der beiden Hybridhydrogele PIL/PAAc sowie PIL/pNIPAAm in den drei Zuständen direkt nach der Synthese sowie im getrockneten und gequollenen Zustand dargestellt.

Das Quellverhalten aller fünf beschriebenen Hydrogele bzw. Hybridhydrogele (PAAm, PIL/PAAc, PIL/pNIPAAm\_1, PIL/pNIPAAm\_2, PIL/pNIPAAm\_3) wird zunächst bei 37°C untersucht, da dies dem späteren Anwendungsfall entspricht. Anhand der gewonnenen Ergebnisse werden anschließend zwei Hydrogele bzw. Hybridhydrogele ausgewählt und hinsicht-

lich ihrer Re-Quelleigenschaften, der Thermosensitivität, der mechanischen Eigenschaften sowie der Biokompatibilität charakterisiert.



**Abb. 68:** PIL/PAAc (A) sowie PIL/pNIPAAm (B) Prüfkörper in den drei Zuständen direkt nach der Synthese, getrocknet bei 37°C an Luft sowie gequollenen in NaCl bei 37°C.

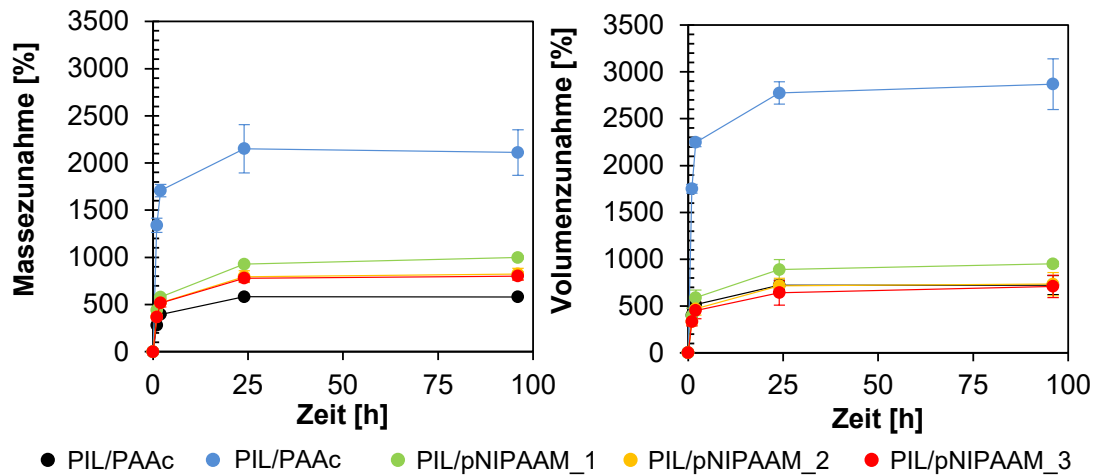
Sowohl die Masse als auch das Volumen der verschiedenen Hydrogele bzw. Hybridhydrogele nimmt in der ersten Stunde nach Einlegen der Prüfkörper in NaCl stark zu, vgl. Abb. 69. Nach 24 h ist kein weiterer bedeutender Masse- sowie Volumenzuwachs zu erkennen. Der größte Massezuwachs in diesem Zeitraum von  $2.151,38\% \pm 256,21\%$  wird für das Hybridhydrogel PIL/PAAc gemessen. Der geringste Massezuwachs von  $582,60\% \pm 5,59\%$  für das Hydrogel PAAm. Die weiteren drei Hybridhydrogele können einen Massezuwachs zwischen 780% und 930% verzeichnen.

Die Volumenzunahme der Proben zeigt einen vergleichbaren Trend. Die größte Volumenzunahme von  $2.775,30\% \pm 119,94\%$  wird für PIL/PAAc gemessen, die geringste wiederum für PAAm. Sie beträgt hier  $721,87\% \pm 46,40\%$ . Die Volumenzunahme der pNIPAAm-Hybridhydrogele variiert zwischen 717% und 888%.

Die starke Quellung der PIL/PAAc ist darauf zurückzuführen, dass die chemische Struktur der PAAc die Bildung einer erhöhten Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungen begünstigt. Die Ladung der in der IL enthaltenen Brom-Ionen verstärkt die Polarität des Hybridhydrogels, wodurch die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zusätzlich begünstigt wird. Das PAAm ist weniger polar und erfährt aufgrund der geringeren Wasseranbindung eine geringere Quellung. Das Quellvermögen der PIL/pNIPAAm-Hydrogele nimmt mit steigendem Crosslinker-Anteil und damit einhergehendem höheren Vernetzungsgrad ab.

Während der Quellversuche zeigt das Hybridhydrogel PIL/pNIPAAm\_1 ein brüchiges Materialverhalten, wodurch es schwer handhabbar ist. Hier scheint die geringe Crosslinkerkonzentration von 1,0%, keine ausreichende Quervernetzung zwischen den Molekülketten erreichen zu können. Dieses Hybridhydrogel ist daher für die Anwendung als Skirt-Material für TAVP ungeeignet und wird für die weiteren Versuche nicht betrachtet.

Das größte Quellvermögen zeigt das PIL/PAAc Hybridhydrogel, darüber hinaus weist es bereits während der Quellversuche im Rahmen der Handhabung eine geeignete mechanische Festigkeit auf. Die drei weiteren Hydrogele bzw. Hybridhydrogele zeigen vergleichbare Quellungseigenschaften.

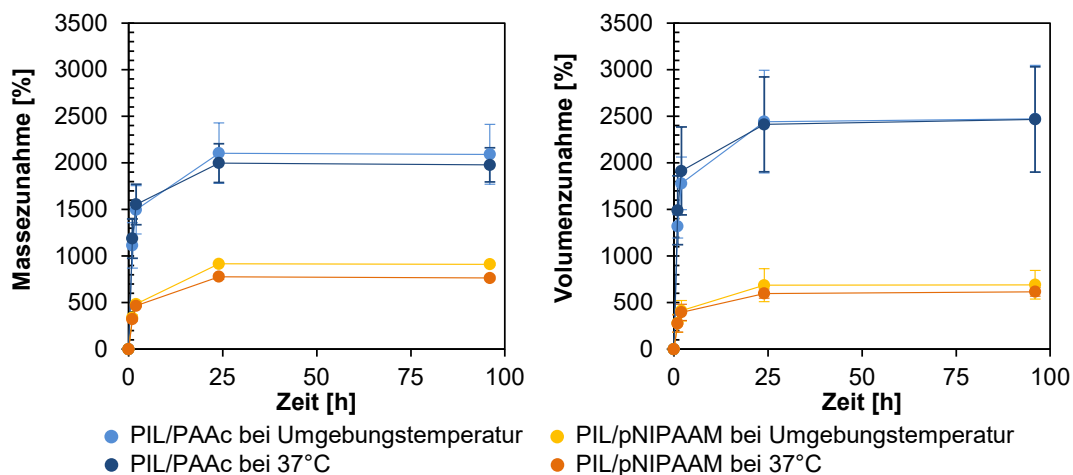


**Abb. 69:** Massezunahme (li.) sowie Volumenzunahme (re.) verschiedener Hydrogele sowie Hybridhydrogele bei einer Quellung für 96 h in NaCl bei 37°C, dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen aus jeweils  $n = 3$  Messungen.

Innerhalb der untersuchten Hydrogele zeigt das Hybridhydrogel PIL/pNIPAAm\_2 den größten Massezuwachs von insgesamt  $823,92\% \pm 60,09\%$  sowie einen Volumenzuwachs von  $733\% \pm 125,03\%$  auf. Es wird daher als zweites Hybridhydrogel für die weiterführenden Untersuchungen eingesetzt. In den weiterführenden Untersuchungen entfällt die Nummerierung des PIL/pNIPAAm Hybridhydrogels.

#### Quellverhaltens ausgewählter Hybridhydrogele in Abhängigkeit der Temperatur

Um die Thermosensitivität der Hybridhydrogele hinsichtlich des Quellverhaltens zu untersuchen, werden die im vorangehenden Abschnitt beschriebenen Versuche noch einmal bei Umgebungstemperatur ( $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ ) wiederholt und erneut der Masse- sowie Volumenzuwachs berechnet. Abb. 70 zeigt die resultierenden Quellkurven. Es zeigt sich, dass trotz der theoretisch bei der Polymersynthese entstehenden thermosensitiven Eigenschaft der Hybridhydrogele kein Unterschied zwischen der Masse- und Volumenzunahme bei Umgebungstemperatur im Vergleich zu einer Quellung bei 37°C erzielt werden kann.



**Abb. 70:** Massezunahme (li.) sowie Volumenzunahme (re.) verschiedener Hybridhydrogele bei einer Quellung für 96 h in NaCl bei Umgebungstemperatur sowie 37°C, dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen aus jeweils  $n = 3$  Messungen.

Unabhängig von der Temperatur des Quellungsmediums zeigen die beiden Hybridhydrogele das gleiche Quellverhalten, d.h. eine rasche Masse- sowie Volumenzunahme nach 24 h sowie das anschließende Erreichen eines Quellplateaus. Die maximale Massezunahme bei Umgebungstemperatur beträgt  $2.091,55\% \pm 324,62\%$  für PIL/PAAc und  $916,40\% \pm 6,01\%$  für PIL/pNIPAAm. Bei  $37^\circ\text{C}$  kann eine Massezunahme von  $1.998,45\% \pm 208,42\%$  für PIL/PAAc sowie  $777,67\% \pm 27,64\%$  für PIL/pNIPAAm gemessen werden. Die in der Literatur beschriebene Thermosensitivität des PIL/pNIPAAm kann in dieser Versuchsreihe nicht bestätigt werden. Bei erhöhter Temperatur müsste das Hybridhydrogel eine geringere Quellung zeigen, da sich die hydrophoben Wechselwirkungen innerhalb der Polymerkette verstärken und eine Phasenseparation energetisch günstiger ist.

### 9.2.3 Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften von Hybridhydrogelen

Die ausgewählten Hybridhydrogele PIL/PAAc sowie PIL/pNIPAAm werden direkt nach der Synthese sowie in gequollener Form in einem uniaxialen quasistatischen Zugversuch und einem uniaxialen quasistatischen Druckversuch geprüft. Die Untersuchungen werden bei  $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  an Luft durchgeführt und dienen der Ermittlung werkstoffspezifischer Kennwerte, die eine Einschätzung der Hydrogele in Bezug auf ihre Eignung als Skirt-Material für TAVP ermöglichen. Die Stichprobengröße beträgt jeweils  $n = 3$ .

#### ***Bestimmung der mechanischen Eigenschaften mittels uniaxialem quasistatischen Zugversuch***

Die Zugversuche erfolgen mit der Universalprüfmaschine Zwick/Roell Z2.5 (Zwick, Ulm, Deutschland) unter Verwendung der Prüfsoftware testXpert II (V.3.3, Zwick, Ulm, Deutschland) bei Umgebungstemperatur. Vor Beginn der Prüfung wird eine Vorkraft von 0,005 N auf die Probenkörper aufgebracht. Der Elastizitätsmodul  $E$  wird als Sekantenmodul in einem Dehnungsbereich von 0,05% bis 0,25% mit einer Prüfgeschwindigkeit von 0,5 mm/min ermittelt. Oberhalb einer Dehnung von 0,25% wird die jeweilige Probe mit einer Prüfgeschwindigkeit von 1 mm/min bis zum Bruch belastet.

Mithilfe einer Kamera (EOS 70D, Canon, Tokio, Japan, Sigma DC 18-250mm 1:3.5-6.3 Macro HSM Objektiv, Sigma, Rödermark, Deutschland) wird die Verformung der Probe bei Zugbeanspruchung gefilmt und mit der Software Camtasia (TechSmith, Okemos, MN, USA) mit den Kraft-Weg-Kurven korreliert. So können einzelne Phasen der Prüfung optisch nachvollzogen werden. Zur Bestimmung der mechanischen Kennwerte der Hybridhydrogele wird aus dem Kraft-Weg-Diagramm das Spannungs-Dehnungs-Diagramm abgeleitet, hierfür werden vor jeder Prüfung die genauen Abmessungen der Prüfkörper ermittelt.

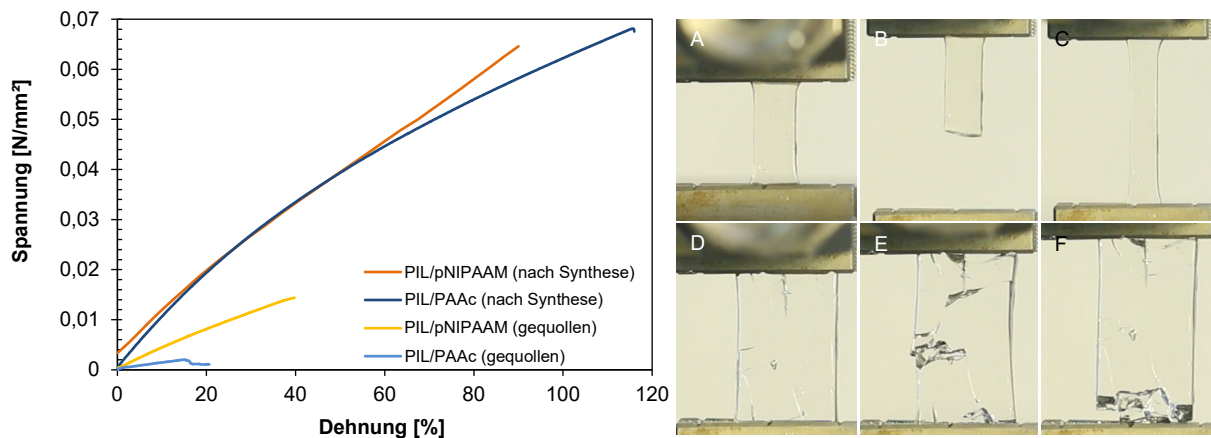
Die ermittelten Spannungs-Dehnungs-Diagramme der beiden Hybridhydrogele im Zustand direkt nach der Synthese sowie im gequollenen Zustand sind in Abb. 71 dargestellt. Die Hy-



Hybridhydrogele zeigen einen nahezu linear-elastischen Anstieg der Spannung mit steigender Dehnung. Es bilden sich keine Streckgrenzen aus. Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der Festigkeit bzw. der mechanischen Stabilität der Hybridhydrogele im gequollenen Zustand.

Durch die Einlagerung von Wasser in die dreidimensional vernetzte Polymerstruktur distanzieren sich die Polymerketten voneinander, was intermolekulare Wechselwirkungen reduziert. Dies führt zu einer deutlich geringeren mechanischen Belastbarkeit der gequollenen Hydrogele. Darüber hinaus unterscheiden sich die nominellen Spannungs-Dehnungs-Verläufe der beiden Hybridhydrogele insbesondere im gequollenen Zustand nicht voneinander.

Die Hybridhydrogele weisen sowohl im gequollenen als auch im Zustand nach der Synthese ein sprödes Bruchverhalten nach unterschiedlich starker elastischer Verformung auf ohne plastischen Verformungsanteil, vgl. Abb. 71.



**Abb. 71:** Repräsentatives Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Hybridhydrogele PIL/PAAc und PIL/pNIPAAm im Vergleich des Zustands nach Synthese sowie gequollen (je  $n = 3$ ) und exemplarische Einzelbildaufnahmen aus dem Zugversuch von PIL/PAAc nach Synthese (A-C) sowie im gequollenen Zustand (D-F) vor der Belastung, während der Belastung und nach dem Bruch der Probe.

Aufgrund des hohen Vernetzungsgrades der Hybridhydrogele und der damit einhergehenden ausgeprägten Bindungskräfte wirken hohe Rückstellkräfte innerhalb des Hybridhydrogels, was eine Elastizität der Proben bewirkt. Wird die Probe belastet, können die durch starke kovalente Bindungen vernetzten Polymerketten nicht aneinander vorbeigleiten, wodurch eine plastische Verformung verhindert wird. Bei zu hoher Belastung versagt die Polymerstruktur schlagartig. Dabei befindet sich die Bruchstelle bei den Proben, die direkt nach der Synthese untersucht werden, zumeist nahe der Einspannung. Dies lässt vermuten, dass dort Spannungsspitzen, infolge der durch die Klemmböden aufgetragenen Klemmkraft, auftreten und somit ein biaxialer Spannungszustand erzeugt wird.

Die ermittelten Werte für die Zugfestigkeit liegen daher möglicherweise unterhalb der unter reinem Zug erzielbaren Werte. Bei PIL/PAAc im gequollenen Zustand bilden sich eindeutige Risse vor dem vollständigen Bruch der Probe, vgl. Abb. 71, was im Spannungs-Dehnungs-

Diagramm zu einem leichten Spannungsabfall führt. Die ermittelten mechanischen Kennwerte der Proben sind in Tab. 15 zusammengefasst.

**Tab. 15:** Zusammenfassung der in uniaxialen quasistatischen Zugversuchen ermittelten Werkstoffkennwerte Zugfestigkeit, Bruchdehnung sowie Elastizitätsmodul der untersuchten Hybridhydrogele, jeweils Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung aus  $n = 3$  Versuchen.

|   | PIL/PAAc          |                  | PIL/pNIPAAm       |                   |
|---|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|   | nach Synthese     | gequollen        | nach Synthese     | gequollen         |
| Zugfestigkeit $\sigma_m$ [N/mm <sup>2</sup> ] | 0,07 $\pm$ 0,01   | 0,002 $\pm$ 0,0  | 0,075 $\pm$ 0,02  | 0,012 $\pm$ 0,003 |
| Bruchdehnung $\varepsilon_B$ [%]              | 124,91 $\pm$ 0,01 | 33,41 $\pm$ 0,63 | 95,20 $\pm$ 22,90 | 38,51 $\pm$ 13,49 |
| Elastizitätsmodul $E$ [N/mm <sup>2</sup> ]    | 100,16 $\pm$ 2,40 | 22,88 $\pm$ 0,41 | 78,00 $\pm$ 13,00 | 42,21 $\pm$ 4,14  |

Die Zugfestigkeit nach der Synthese beider Hydrogele ist gleich groß. Im gequollenen Zustand weist das PIL/PAAc Hybridhydrogel allerdings eine sehr geringe Zugfestigkeit auf, die Zugfestigkeit des PIL/pNIPAAm Hybridhydrogels ist um das zehnfache größer. Bruchdehnung sowie Elastizitätsmodul von PIL/PAAc sind nach der Synthese um ca. 25% größer als bei PIL/pNIPAAm. Im gequollenen Zustand liegen die Bruchdehnungen beider Hybridhydrogele in einem vergleichbaren Bereich. Der Elastizitätsmodul von PIL/PAAc ist nur noch halb so groß wie der von PIL/pNIPAAm. Es kann daher angenommen werden, dass die höhere mechanische Stabilität bei Zugbelastung des PIL/pNIPAAm-Hybridhydrogels dessen Einsatz als Dichtmaterial an einer TAVP begünstigt.

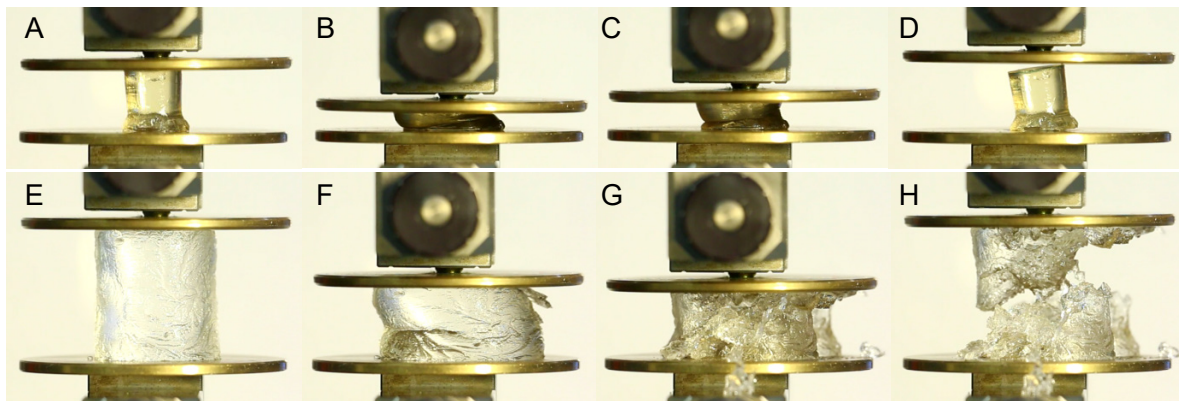
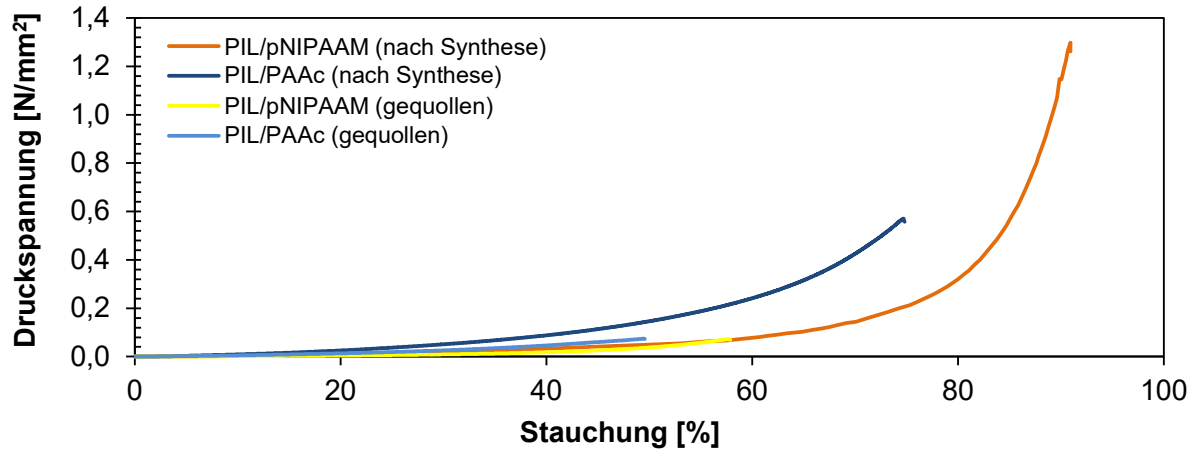
### ***Bestimmung der mechanischen Eigenschaften mittels uniaxialem quasistatischen Druckversuch***

Für die Druckversuche werden die zylindrischen Prüfkörper, vgl. Abschnitt 9.1, einer zunehmenden, stoßfreien, einachsigen Stauchung zwischen zwei Druckplatten mit einem Durchmesser von 47 mm ausgesetzt. Dabei wird die resultierende Druckkraft in Abhängigkeit des Stauchungsweges gemessen. Die Druckprüfung erfolgt mithilfe der Universalprüfmaschine Zwick/Roell Z2.5 und der Prüfsoftware testXpert II, vgl. Durchführung des Zugversuchs.

Für die Druckprüfung wird der jeweilige Prüfkörper so auf der Druckpatte platziert, dass dessen Mittelpunkt zentrisch auf der Druckfläche sowie der Lastlinie der Prüfmaschine liegt und ein einachsiger Last- und Spannungszustand erzeugt wird. Vor Beginn der Prüfung wird jeder Prüfkörper mit einer Vorkraft von 0,005 N belastet. Die Prüfungsgeschwindigkeit beträgt 1 mm/min für die Prüfkörper im Zustand nach der Synthese und 20 mm/min für die gequollenen Prüfkörper. Der Druckversuch endet fallabhängig mit dem Bruch der Probe oder dem Erreichen der vorgegebenen Maschinenschutzvorgaben (max. Druckkraft oder min. Werkzeugabstand). Abb. 72 zeigt exemplarische Druck-Stauchungs-Kurven der Hybridhydrogele im Zustand nach der Synthese sowie im gequollenen Zustand.

Es ist ein ähnlicher Verlauf der Druckspannungs-Stauchungs-Kurven beider Hydrogele erkennbar. Bei den Prüfkörpern im Zustand nach der Synthese führt eine zunehmende Stau-

chung zu einem starken und nicht-linearen Anstieg der Druckspannung. Dieser bleibt bei den gequollenen Hybridhydrogelen aus. Aufgrund des Erreichens der Sicherheitsendschalter der Prüfmaschine kommt es bei 90% Stauchung bei der Prüfung der PIL/pNIPAAm-Prüfkörper im Zustand nach der Synthese zum automatischen Abbruch der Prüfung. Die Proben sind trotz der starken Verformung noch intakt. Alle übrigen Hybridhydrogele können bis zum Bruch belastet werden.



**Abb. 72:** Repräsentatives Druckspannungs-Stauchungs-Diagramm der PIL/PAAc sowie PIL/pNIPAAm Prüfkörper (je  $n = 3$ ) sowie exemplarische Einzelbildaufnahmen aus dem Druckversuch mit PIL/PAAc im Zustand nach der Synthese (A-D) sowie im gequollenen Zustand (E-H).

Es zeigt sich, dass der Quellvorgang bei beiden betrachteten Hybridhydrogelen zu einer Abnahme der Druckfestigkeit von etwa 95% bei PIL/pNIPAAm sowie etwa 89% bei PIL/PAAc führt. Zudem verringert sich die Bruchstauchung bei PIL/pNIPAAm von  $90,00 \pm 1,74 \%$  auf  $56,13 \pm 5,08 \%$  und bei PIL/PAAc von  $73,83 \pm 0,92 \%$  auf  $45,14 \pm 6,21 \%$ . Alle Ergebnisse der Druckversuche sind in Tab. 16 zusammengefasst.

**Tab. 16:** Zusammenfassung der in uniaxialen Druckversuchen ermittelten Werkstoffkennwerte Druckfestigkeit, sowie Bruchstauchung der untersuchten Hybridhydrogele, jeweils Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung aus  $n = 3$  Versuchen.

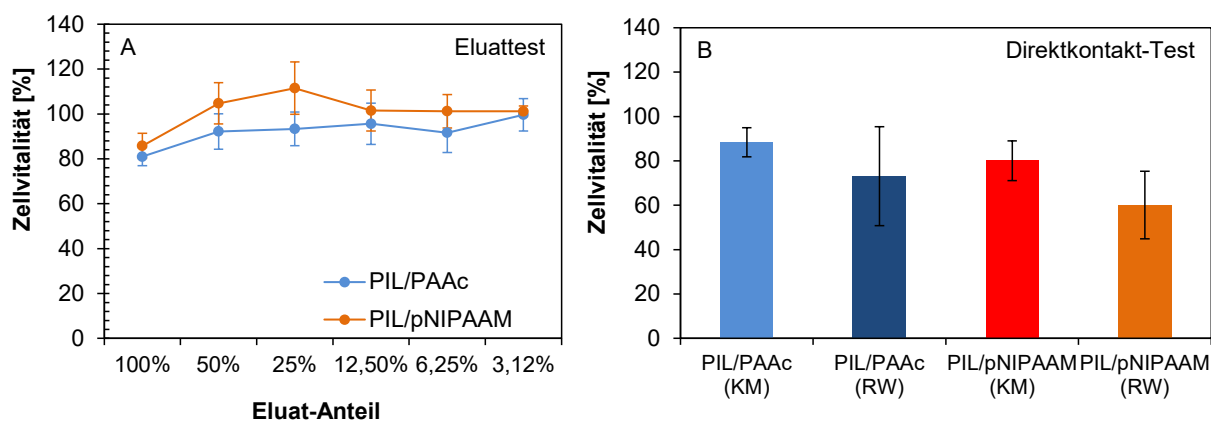
|                                       | PIL/PAAc         |                  | PIL/pNIPAAm     |                  |
|---------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|
|                                       | nach Synthese    | gequollen        | nach Synthese   | gequollen        |
| Druckfestigkeit $\sigma_{dB}$ [N/mm²] | $0,47 \pm 0,12$  | $0,05 \pm 0,03$  | $1,30 \pm 0,00$ | $0,06 \pm 0,02$  |
| Bruchstauchung $\varepsilon_{dB}$ [%] | $73,83 \pm 0,92$ | $45,14 \pm 6,21$ | $90,0 \pm 1,74$ | $56,14 \pm 5,08$ |

Abschließend zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Hybridhydrogele kann bestätigt werden, dass das PIL/pNIPAAm-Hybridhydrogel insbesondere im gequollenen Zustand stabiler ist als das PIL/PAAc-Hybridhydrogel, was auf stärkere zwischenmolekulare Bindungskräfte innerhalb des PIL/pNIPAAm zurückgeführt werden kann. Aus diesem Grund scheint das PIL/pNIPAAm-Hybridhydrogel für den Einsatz als Dichtmaterial an einer TAVP etwas geeigneter.

#### 9.2.4 Prüfung der Biokompatibilität der Hybridhydrogele

Die untersuchten Hybridhydrogele sollen als Skirt an einer TAVP angebracht werden. Da die Materialien im Rahmen der vorliegenden Arbeit selbst synthetisiert werden, wird für die ausgewählten Materialien PIL/PAAc sowie PIL/pNIPAAm eine Biokompatibilitätsprüfung im Zellkulturmodell mit L929 Mausfibroblasten nach DIN EN ISO 10993-12:2009-08 durchgeführt [276]. Der hierfür durchgeführte Zellvitalitätstest basiert auf der Einschätzung der metabolischen Aktivität der Mausfibroblasten anhand zwei verschiedener Testsysteme, dem Eluat- sowie dem Direktkontakttest. Die Beschreibungen für die Durchführungen der verschiedenen Untersuchungen sind dem Anhang 2 zu entnehmen.

Die Ergebnisse der Zellvitalitätstests in Abhängigkeit des prozentualen Eluat-Anteils sind in Abb. 73 A dargestellt. Die Zellvitalität bei den Eluaten der beiden betrachteten Hybridhydrogele liegt im Bereich von 80% bis 110% und nimmt mit zunehmender Eluat-Konzentration um nicht mehr als 10% bis 15% ab. Im Vergleich der Zellvitalität zeigt sich weiter, dass das Eluat des Hybridhydrogels PIL/pNIPAAm in allen betrachteten Konzentrationen ein besseres Zellwachstum erlaubt als die PIL/PAAc-Proben. Bei einem Eluat-Anteil von 100% verbleiben durchschnittlich  $85,78\% \pm 5,59\%$  der Zellen lebendig in der Kultur. Bei 100% des Eluats von PIL/PAAc liegt der Anteil der vitalen Zellen bei  $81,00\% \pm 4,03\%$ .

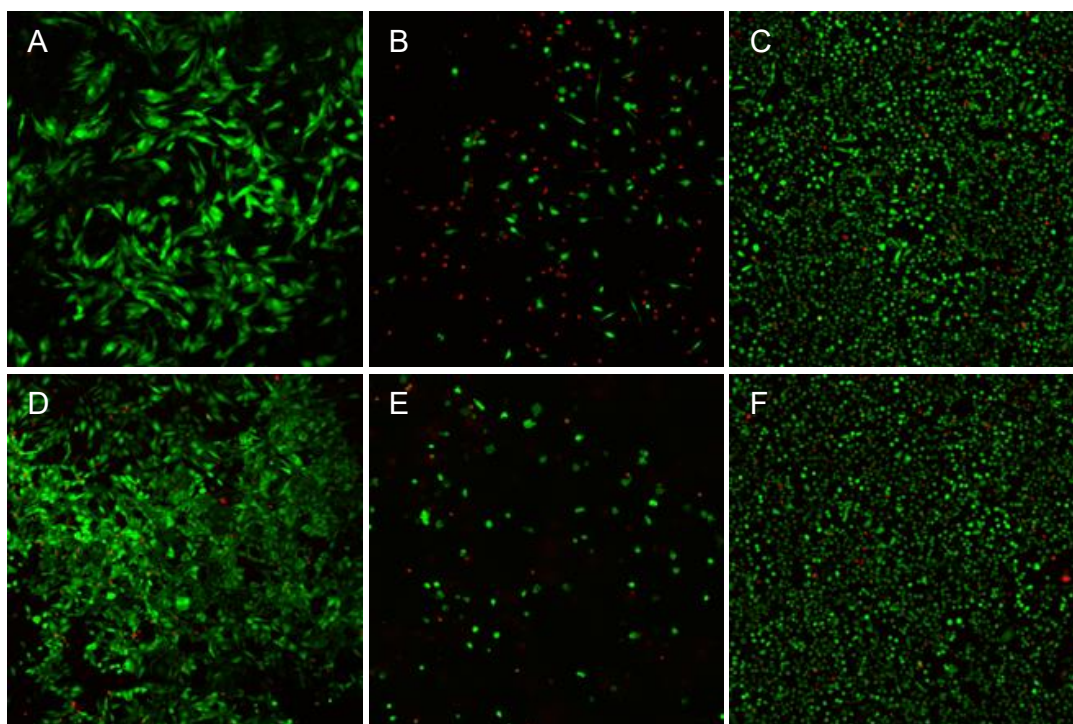


**Abb. 73:** Zellvitalität der Zellkulturen mit unterschiedlich hohem Anteil an Hybridhydrogel-Eluat von PIL/PAAc und PIL/pNIPAAm (A) sowie Zellvitalität der Zellkulturen im Direktkontakt in Bezug auf die Quellung der Hydrogele PIL/PAAc und PIL/pNIPAAm in Reinstwasser (RW) oder Kulturmedium (KM), je  $n = 4$ .

Neben dem Eluattest wird das Zellverhalten beim Direktkontakt mit den Hybridhydrogelen PIL/pNIPAAm und PIL/PAAc getestet, vgl. Abb. 73 B. Auf den Oberflächen der Hybridhydrogele bleiben jeweils mehr als 50% der Zellen vital. Die Zellaktivität auf den in Reinstwasser

gequollenen Proben ist mit  $73,12\% \pm 22,32\%$  bei PIL/PAAc und mit  $60,12\% \pm 15,22\%$  für PIL/pNIPAAm geringer, als auf den in Kulturmedium gequollenen Proben. Es ist jedoch die große Standardabweichung bei den in Reinstwasser gequollenen Proben, zu beachten. Bei den in Kulturmedium gequollenen Proben wird eine Zellvitalität von über 80% erreicht. Hier beträgt der Anteil lebender Zellen  $88,34\% \pm 6,56\%$  bei PIL/PAAc und  $80,07\% \pm 8,99\%$  bei PIL/pNIPAAm. Weiterhin ist zu erkennen, dass die Proben der PIL/PAAc eine geringfügig höhere Zellbesiedlung ermöglichen, als die des PIL/pNIPAAm.

Bei Betrachtung der lebend/tot-Färbung wird deutlich, dass auf den in Kulturmedium gequollenen Hybridhydrogelen fast ausschließlich lebende Zellen (grün) zu sehen sind, vgl. Abb. 74. Die Zellen besiedelten die jeweilige Probe flächig und bildeten Fortsätze aus. Zudem sind Zellen in verschiedenen Ebenen der Aufnahme zu erkennen. Auf den in Reinstwasser gequollenen Hybridhydrogelen weisen die Zellen eine eher kugelförmige Morphologie auf. Neben den lebendigen Zellen sind bei beiden Hybridhydrogelen mit einer Quellung in Reinstwasser auch tote Zellen (rot) erkennbar.



**Abb. 74:** Lebend/tot-Färbung der PIL/PAAc (A-C) sowie PIL/pNIPAAm (D-F) jeweils nach der Quellung in Kulturmedium (li.), nach der Quellung in Reinstwasser (mi.) sowie eine Negativkontrolle (re.).

Die drei durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass beide Hybridhydrogele im gequollenen Zustand eine ausreichende Biokompatibilität aufweisen, obwohl Einzelkomponenten der Hybridhydrogele teilweise selbst synthetisiert werden und damit keiner medizinischen Einstufung (engl. medical grade) entsprechen. Vor dem Hintergrund einer Produktisierung wird zukünftig zu prüfen sein, inwieweit die Komponenten zur Synthese der Hybridhydrogele auch in einer entsprechenden Reinheit beschafft werden können.

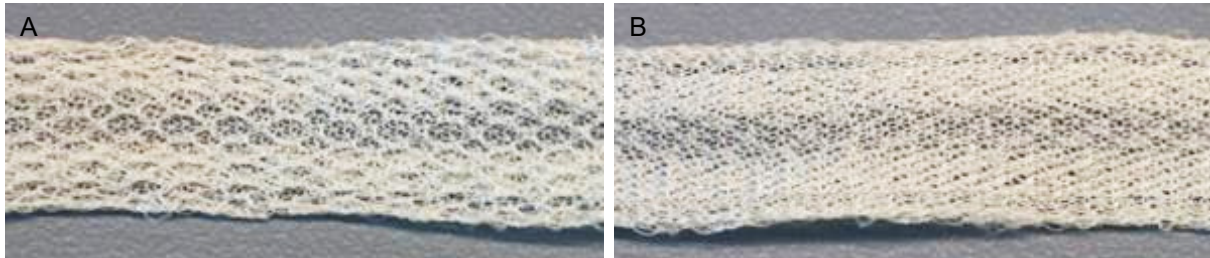


### 9.3 Entwicklung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt

Um die Hybridhydrogele im Anwendungsfall erproben zu können, wird mit den ausgewählten Hybridhydrogelen PIL/PAAc sowie PIL/pNIPAAm jeweils ein Prototyp einer TAVP hergestellt, der an seinem einflussseitigen Ende einen Skirt aus dem jeweiligen Hybridhydrogel aufweist.

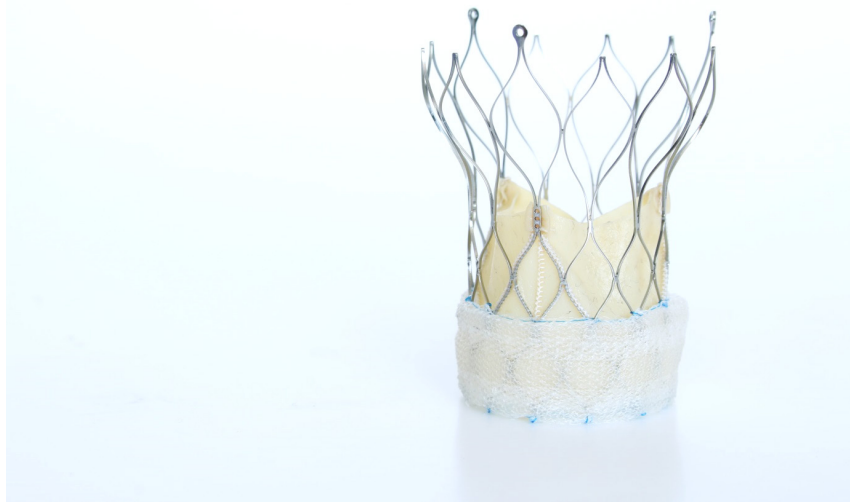
Für die Herstellung der beiden Skirts aus den unterschiedlichen Hybridhydrogelen werden Streifen aus dem Hybridhydrogel synthetisiert, die in ihrer Länge dem Umfang der TAVP entsprechen. Der Umfang des verwendeten TAVP-Prototyps beträgt 90 mm. Unter Berücksichtigung des Quelfaktors wird eine Gussform mittels 3D-CAD (Creo Parametric 3.0, PTC, Needham, MN, USA) konstruiert und mittels 3D-Drucker (Drucker: Form 2, Polymer: Grey Pro Resin, RS-F2-PRGR-01, Formlabs, Somerville, MN, USA) hergestellt. Die Gussform wird anschließend für 60 min unter UV-Licht ausgehärtet (UV-Ofen CL-100, Ultra-Violett Products Cambridge, UK).

Mithilfe der Gussform werden jeweils drei Hybridhydrogel-Streifen hergestellt, die zur Anbringung als Skirt an dem TAVP-Prototyp in drei Kammern eines 100 mm langen Dacron-Schlauches eingeführt werden. Der Dacron-Schlauch besteht aus drei parallel verlaufenden, schmalen Kammern, wobei die äußeren Kammern eine Breite von 3 mm und die mittlere Kammer eine Breite von 4 mm aufweisen. Weiterhin verfügt der Dacron-Schlauch über eine grob und eine fein gewebte Seite, vgl. Abb. 75.



**Abb. 75:** Dacron-Schlauch als Grundgerüst für die Herstellung von TAVP-Skirts aus Hybridhydrogel mit weiten Maschen an der Innenseite (A) und feineren Maschen an der Außenseite (B).

Der Skirt aus Hybridhydrogel wird im gequollenen Zustand auf einer Breite von 12 mm an das einflussseitige Ende eines TAVP-Prototyps angenäht (Faden: PDS II, Johnson & Johnson Medical, New Brunswick, NJ, USA). Um die Positionierung des Hydrogels im Schlauch während der Quellung zu kontrollieren, wird der Dacron-Schlauch mit integriertem Hybridhydrogel für 60 min in Reinstwasser gewaschen und anschließend im Abstand von 5 min die Position des Hybridhydrogels in den jeweiligen Kammern überprüft. Bei Bedarf wird die Position korrigiert, um eine gleichmäßige Verteilung des Hybridhydrogels im Dacron-Schlauch zu gewährleisten. Danach erfolgt eine 24 stündige Quellung der Skirts bei  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  in NaCl (0,9%). Der fertiggestellte Prototyp einer TAVP mit Hybridhydrogel-Skirt ist in Abb. 76 dargestellt.



**Abb. 76:** Prototyp einer TAVP mit einem Skirt aus dem Hybridhydrogel PIL/PAAc.

Das Annähren des Skirts erfolgt am einstromseitigen Ende des Stents sowie ca. eineinhalb Zellreihen oberhalb der Einstromseite, an Stellen an denen kein Perikard angenäht ist. Der Skirt kann sehr gleichförmig um den Umfang der TAVP angebracht werden. Während des Annährens ist das jeweilige Hybridhydrogel unversehrt geblieben. Die hergestellten TAVP-Prototypen können für die hydrodynamische Charakterisierung verwendet werden.

#### **9.4 Hydrodynamische Charakterisierung von TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt unter pulsatilen Flussbedingungen in technischen Kalzifizierungsmodellen**

Die hydrodynamische Charakterisierung der TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt erfolgt in Anlehnung an die Untersuchungen in Abschnitt 8.3 mit Hilfe des Pulse Duplicator Systems (ViVitro Labs, Victoria, BC, Kanada) in den entwickelten technischen Kalzifizierungsmodellen mit einer Höhe der Kalzifizierung von 1 mm bis 3 mm und einem Innendurchmesser von 24 mm. Als Referenz dient eine Messreihe der TAVP-Prototypen ohne Hybridhydrogel in den technischen Kalzifizierungsmodellen. Darüber hinaus wird mit dem TAVP-Prototyp ohne Hybridhydrogel-Skirt eine Messung im aortalen Annulusmodell ohne Kalzifizierung mit den folgenden Prüfbedingungen durchgeführt.

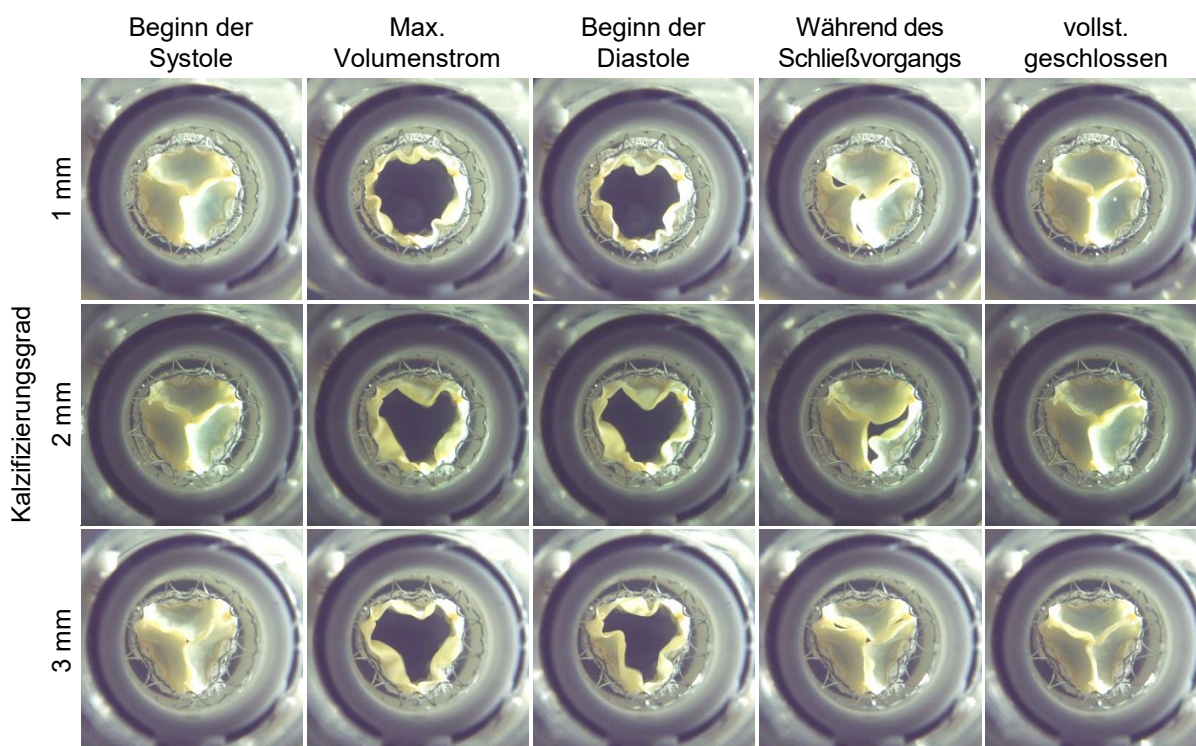
- |  |  |
|--|--|
| ▪ Systolendauer: $35\% \pm 2\%$ ,                | ▪ MAP: $100 \pm 2$ mmHg,                                 |
| ▪ HF: 70 Schläge/min,                            | ▪ Prüfmedium: NaCl (0,9%)                                |
| ▪ HMV: $5 \text{ l/min} \pm 0,1 \text{ l/min}$ , | ▪ Prüftemperatur: $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ |

Das notwendige SV der Kolbenpumpe des Pulse Duplicator Systems zur Erreichung eines HMV von 5 l/min wird ausgewertet und für die Messungen im technischen Kalzifizierungsmodell als Prüfparameter eingesetzt. Die Änderung des HMV in Abhängigkeit des Kalzifizierungsgrads des aortalen Annulus kann somit als Messwert ausgewertet werden. Von jeder

Messung werden 10 Schlagzyklen aufgenommen. Zur Implantation der TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt in die technischen Kalzifizierungsmodelle wird der jeweilige Prototyp von Hand in Eiswasser zusammengefasst und in einem auf 37°C temperierten Wasserbad in das entsprechende technische Kalzifizierungsmodell freigesetzt. Das Öffnungs- und Schließverhalten wird während der Messungen mit High-Speed Videoaufnahmen nach der in Abschnitt 4.2 entwickelten Methode dokumentiert.

#### 9.4.1 Öffnungs- und Schließverhalten von TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt

In den High-Speed-Aufnahmen sind die Hybridhydrogel-Skirts deutlich als weißer Ring um die TAVP erkennbar. Es besteht keine optisch erkennbare Verringerung der geometrischen Klappenöffnungsfläche beispielsweise durch eine Formveränderung des Stents. Überdies zeigt sich ein gleichbleibendes Zyklusbild in den verschiedenen technischen Kalzifizierungsmodellen, vgl. Abb. 77 und Abb. 78.

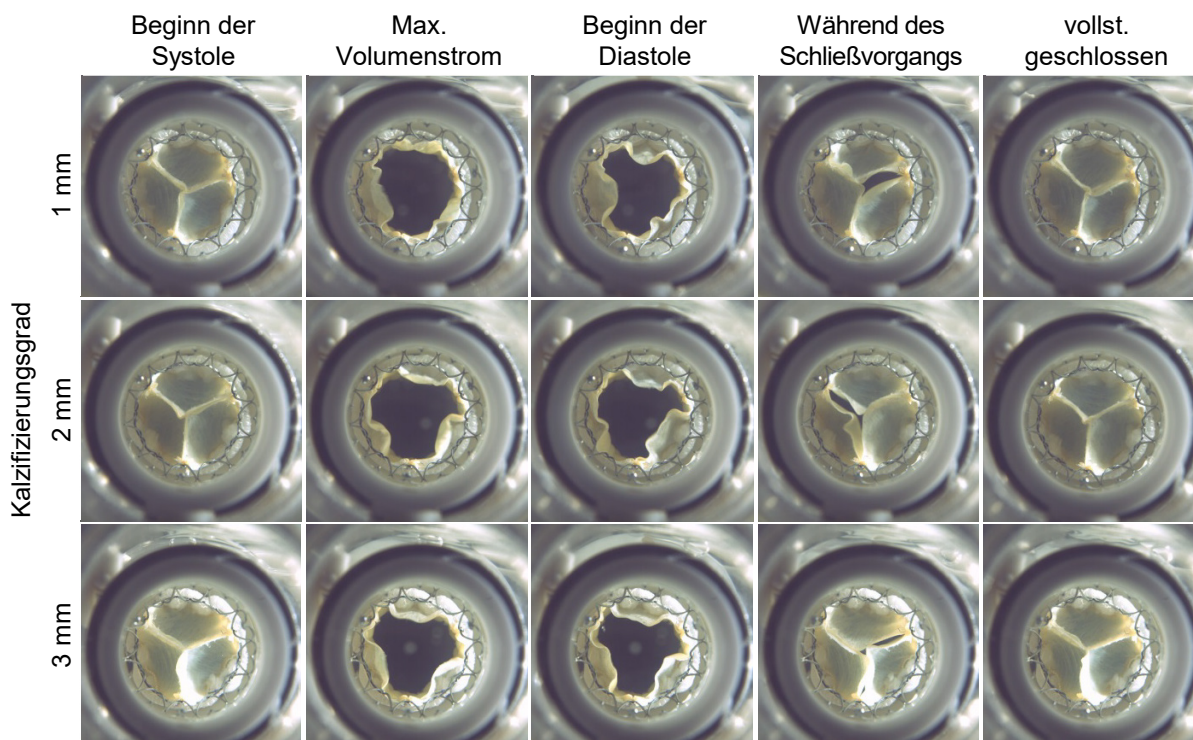


**Abb. 77:** Öffnungs- und Schließverhalten eines TAVP-Prototyps mit einem Skirt aus PIL/PAAc-Hybridhydrogel in technischen Kalzifizierungsmodellen mit unterschiedlichem Kalzifizierungsgrad zwischen 1 mm und 3 mm.

Allerdings sind in den Aufnahmen konvexe Wölbungen der TAVP zu erkennen, die in das Lumen hineinragen. An diesen Stellen wird das Hybridhydrogel zwischen den Struts des TAVP-Stents und dem technischen Kalzifizierungsmodell durch die Radialkraft des Stents hindurch gequetscht.

Das Hybridhydrogel wird durch die Erhebungen des technischen Kalzifizierungsmodells verdrängt, kann aber dennoch entstandene Klaffungen zwischen TAVP-Prototyp und technischem Kalzifizierungsmodell ausgleichen, sodass eine kreisrunde Klappenöffnungsfläche entsteht.





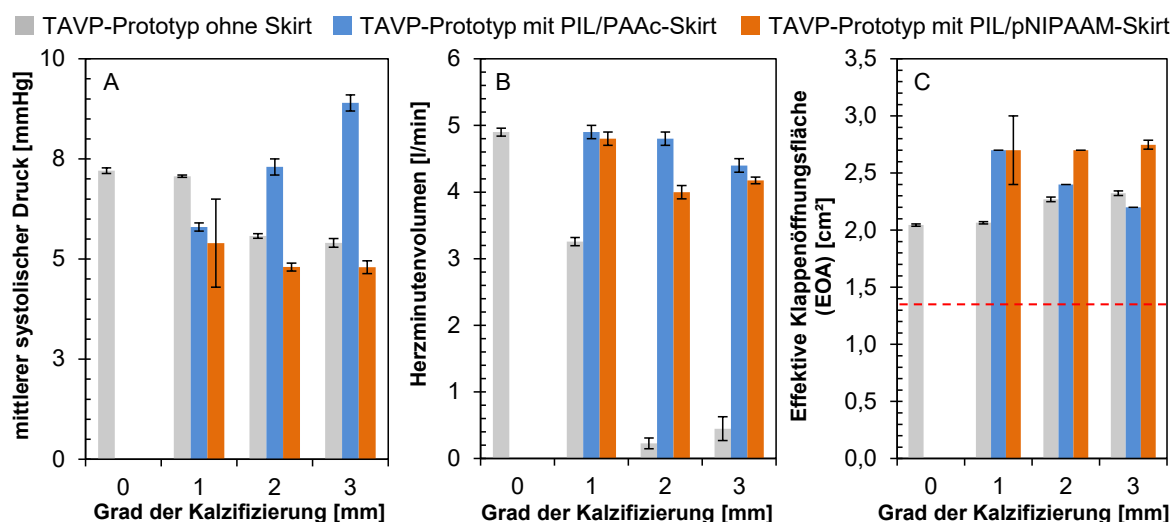
**Abb. 78:** Öffnungs- und Schließverhalten eines TAVP-Prototyps mit einem Skirt aus PIL/pNIPAAm-Hybridhydrogel in technischen Kalzifizierungsmodellen mit unterschiedlichem Kalzifizierungsgrad zwischen 1 mm und 3 mm.

Die Aufnahmen des TAVP-Prototyps mit PIL/PAAc-Skirt zeigen die geringere Dicke dieses Skirts, was einen Einfluss auf die Verformung der TAVP hat. Das Hybridhydrogel wird ebenfalls durch die Erhebungen des technischen Kalzifizierungsmodells verdrängt, eine Verformung des Stents kann jedoch nicht gänzlich verhindert werden. Es bildet sich eine nahezu dreieckig geformte Klappenöffnung aus.

#### 9.4.2 Hydrodynamische Eigenschaften von TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt in technischen Kalzifizierungsmodellen

Die hydrodynamische Charakterisierung des TAVP-Prototyps ohne Skirt aus Hybridhydrogel zeigt eine Abnahme der mittleren systolischen Druckdifferenz, ein Absinken des HMV sowie eine Erhöhung der EOA mit zunehmendem Grad der Kalzifizierung des technischen Kalzifizierungsmodells, vgl. Abb. 79. Insbesondere die Abnahme des HMV, aufgrund der sehr großen Regurgitation, ist als kritisch anzusehen, da ab einem Grad der Kalzifizierung von 2 mm nahezu kein Fluid mehr durch die TAVP gefördert wird.

Die Anbringung eines Skirts aus einem Hybridhydrogel führt zu einer deutlich besseren Abdichtung, weshalb das HMV während der Prüfung dieser TAVP-Prototypen bei ca. 4 l/min bis 5 l/min bleibt. Darüber hinaus führt die Anbringung des sehr dicken PIL/PAAc-Skirts zu einer Erhöhung der mittleren systolischen Druckdifferenz aufgrund der Verkleinerung des durchströmten Durchmessers bei konstantem SV.



**Abb. 79:** Mittlere systolische Druckdifferenz (A), HMV (B) sowie EOA (C) von TAVP-Prototypen mit und ohne Hybridhydrogel-Skirt implantiert in technische Kalzifizierungsmodelle, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 10$  gemessenen Zyklen; die rote gestrichelte Linie entspricht der Mindestanforderung der ISO 5840-3.

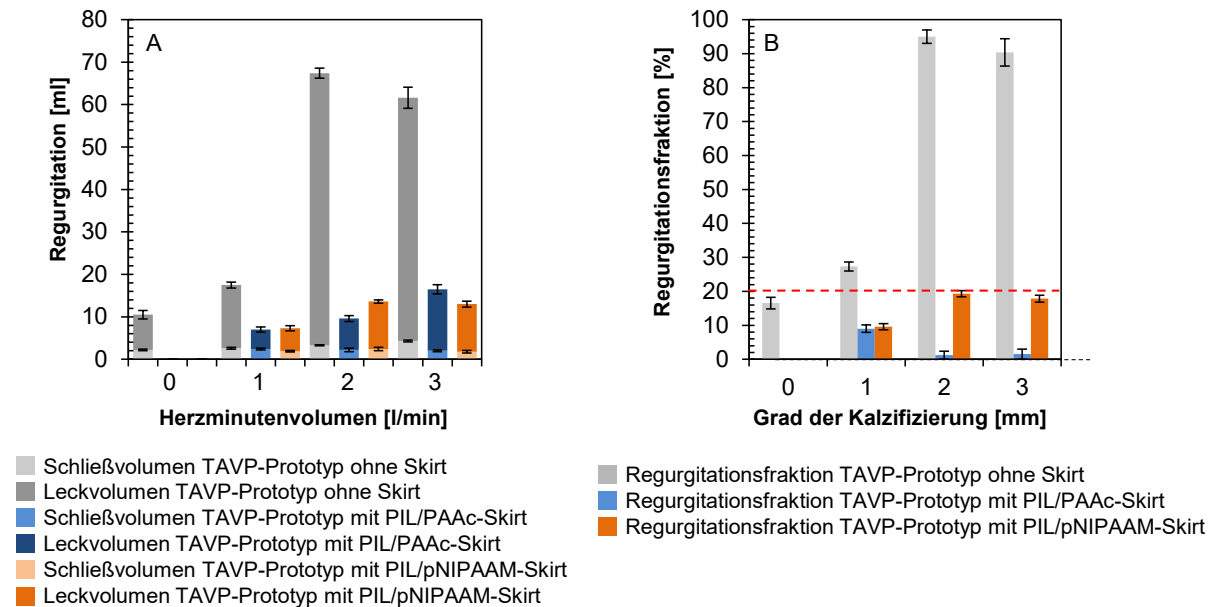
Die EOA wird aufgrund der verbesserten Dichtwirkung durch die Anbringung eines Hybridhydrogel-Skirts leicht erhöht und darüber hinaus von dem Grad der Kalzifizierung des technischen Kalzifizierungsmodells nicht beeinflusst. Die Mindestanforderung der relevanten Prüfnorm ISO 5840-3 von 1,25 cm<sup>2</sup> bis 1,45 cm<sup>2</sup> für einen Implantationsdurchmesser-Bereich von 23 mm bis 25 mm wird von jedem TAVP-Prototyp, unabhängig ob mit oder ohne Skirt aus Hybridhydrogel, deutlich überschritten, vgl. rote gestrichelte Linie in Abb. 79 C.

Durch die sehr gute abdichtende Wirkung der Hybridhydrogel-Skirts zeigt sich eine deutliche Reduktion des Leckvolumens für die TAVP-Prototypen, vgl. Abb. 80. Darüber hinaus führt die Anbringung eines Hybridhydrogel-Skirts zu einer leichten Erhöhung des Schließvolumens. Ohne Hybridhydrogel-Skirt steigt die Regurgitationsfraktion des TAVP-Prototyps auf fast 100% an. Mit Skirt können die TAVP-Prototypen die, in der ISO 5840-3 gestellte, Mindestanforderung von maximal 20% Regurgitationsfraktion erfüllen.

Die entwickelten TAVP-Prototypen mit einem Skirt aus Hybridhydrogel zeigen hydrodynamische Eigenschaften, die vergleichbar zu kommerziellen TAVP wie der *Lotus Valve* oder der *Evolut PRO* Bioprothese sind. Ein Vergleich der hydrodynamischen Kennwerte aller TAVP, die im Rahmen dieser Arbeit umfangreich charakterisiert werden, sind in Tab. 17 zusammengefasst.

Es ist zu bemerken, dass die *Lotus Valve* einen kleineren Durchmesser aufweist und in einem kleineren Implantationsdurchmesser untersucht wird als die *Evolut PRO* Bioprothese sowie die TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt. Daraus resultiert die erhöhte mittlere systolische Druckdifferenz. Der Vergleich in den technischen Kalzifizierungsmodellen zeigt weiter, dass die Skirts aus Hybridhydrogel eine sehr gute abdichtende Wirkung entfalten und gleichermaßen die weiteren hydrodynamischen Eigenschaften wie die EOA oder das Schließvolumen der TAVP nicht beeinflussen. Diese entsprechen den Eigenschaften kommerzieller TAVP, die in

den gleichen technischen Kalzifizierungsmodellen untersucht wurden. Diese Rückschlüsse machen Hybridhydrogele für den Einsatz als Dichtmaterial für TAVP attraktiv.



**Abb. 80:** Schließ- und Leckvolumina (A) sowie Regurgitationsfraktion (B) von TAVP-Prototypen mit und ohne Hybridhydrogel-Skirt implantiert in technische Kalzifizierungsmodelle, dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 10$  gemessenen Zyklen; die rote gestrichelte Linie entspricht der Mindestanforderung der ISO 5840-3.

In weiterführenden Arbeiten ist die mechanische Festigkeit sowie die Kapselung der Hybridhydrogele für die Befestigung an der TAVP zu optimieren. Nach der hydrodynamischen Charakterisierung haben sich insbesondere bei dem PIL/PAAc-Hybridhydrogel Bruchstücke, die durch radialen Druck der Prothese an das technische Kalzifizierungsmodell entstanden sind, aus dem Dacron-Netz herausgelöst. Eine Embolisierung von Hybridhydrogel-Partikeln sollte zukünftig durch eine geeignete Hülle ausgeschlossen werden. Darüber hinaus sind die Crimpbarkeit, das Laden, Freisetzen sowie das Re-Sheaten von TAVP mit derart stark gequollen Skirts in Frage zu stellen. Hier ist zukünftig eine Optimierung des Trocknungs- und Quellverhaltens durch die Variation der chemischen Zusammensetzung der Hybridhydrogele anzustreben, um die Sicherheit und Effizienz der TAVP weiter auszubauen.

Die technischen Kalzifizierungsmodelle eignen sich für die differenzierte Betrachtung der hydrodynamischen Eigenschaften von TAVP. Insbesondere in dem technischen Kalzifizierungsmodell mit einem Kalzifizierungsgrad von 3 mm kann eine sehr große PVR provoziert werden und so eine Prognose über den späteren klinischen Erfolg unter worst-case Bedingungen liefern.

**Tab. 17:** Vergleich der hydrodynamischen Eigenschaften kommerzieller TAVP (vgl. Abschnitt 8.3) sowie der TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt in technischen Kalzifizierungsmodellen mit einer Höhe der Kalzifizierung von 1 mm bis 3 mm, Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen aus  $n = 30$  (*Evolut PRO*),  $n = 20$  (*Lotus Valve*) und  $n = 10$  (TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt).

| $h$ | TAVP                           | Mittlere<br>systolische<br>Druckdifferenz<br>[mmHg] | EOA [cm <sup>2</sup> ] | Schließ-<br>volumen [ml] | Leckvolumen<br>[ml] | Regurgita-<br>tionsfraktion<br>[%] |
|-----|--------------------------------|---|------------------------|--------------------------|---------------------|------------------------------------|
| 1   | <i>Lotus Valve</i>             | 14,27 $\pm$ 3,58                                    | 1,67 $\pm$ 0,23        | 2,54 $\pm$ 0,43          | 4,47 $\pm$ 1,12     | 9,68 $\pm$ 1,13                    |
|     | <i>Evolut PRO</i>              | 4,29 $\pm$ 0,12                                     | 3,14 $\pm$ 0,04        | 0,46 $\pm$ 0,10          | 7,58 $\pm$ 1,89     | 10,08 $\pm$ 2,50                   |
|     | TAVP-Prototyp<br>(PIL/PAAc)    | 5,78 $\pm$ 0,06                                     | 2,66 $\pm$ 0,02        | 2,41 $\pm$ 0,20          | 4,57 $\pm$ 0,63     | 9,02 $\pm$ 1,05                    |
|     | TAVP-Prototyp<br>(PIL/pNIPAAm) | 5,41 $\pm$ 1,09                                     | 2,74 $\pm$ 0,26        | 1,94 $\pm$ 0,24          | 5,39 $\pm$ 0,58     | 9,63 $\pm$ 0,91                    |
| 2   | <i>Lotus Valve</i>             | 15,39 $\pm$ 1,42                                    | 1,54 $\pm$ 0,09        | 1,97 $\pm$ 0,32          | 5,52 $\pm$ 1,13     | 23,86 $\pm$ 2,63                   |
|     | <i>Evolut PRO</i>              | 4,38 $\pm$ 0,16                                     | 3,14 $\pm$ 0,04        | 1,25 $\pm$ 0,17          | 53,77 $\pm$ 1,48    | 69,36 $\pm$ 2,02                   |
|     | TAVP-Prototyp<br>(PIL/PAAc)    | 7,35 $\pm$ 0,15                                     | 2,37 $\pm$ 0,03        | 2,17 $\pm$ 0,35          | 7,40 $\pm$ 0,63     | 12,34 $\pm$ 1,22                   |
|     | TAVP-Prototyp<br>(PIL/pNIPAAm) | 4,84 $\pm$ 0,10                                     | 2,69 $\pm$ 0,03        | 2,44 $\pm$ 0,36          | 11,15 $\pm$ 0,43    | 19,28 $\pm$ 0,91                   |
| 3   | <i>Lotus Valve</i>             | 15,10 $\pm$ 1,06                                    | 1,56 $\pm$ 0,05        | 3,12 $\pm$ 0,44          | 14,48 $\pm$ 2,32    | 23,86 $\pm$ 2,63                   |
|     | <i>Evolut PRO</i>              | 4,59 $\pm$ 0,19                                     | 3,04 $\pm$ 0,08        | 2,01 $\pm$ 0,28          | 76,79 $\pm$ 2,45    | 96,82 $\pm$ 4,03                   |
|     | TAVP-Prototyp<br>(PIL/PAAc)    | 8,95 $\pm$ 0,20                                     | 2,16 $\pm$ 0,02        | 2,04 $\pm$ 0,18          | 14,50 $\pm$ 1,10    | 21,02 $\pm$ 1,51                   |
|     | TAVP-Prototyp<br>(PIL/pNIPAAm) | 4,80 $\pm$ 0,16                                     | 2,75 $\pm$ 0,04        | 1,79 $\pm$ 0,28          | 11,18 $\pm$ 0,67    | 17,85 $\pm$ 1,02                   |

Die hydrodynamische Charakterisierung der TAVP-Prototypen mit Hybridhydrogel-Skirt zeigt, dass die PVR je nach verwendetem Hybridhydrogel um ca. 70% verringert werden kann, wodurch die Prototypen die Mindestanforderungen der ISO 5840-3 erfüllen können. Unter Berücksichtigung der beschriebenen weiterführenden Arbeiten kann nachgewiesen werden, dass der Einsatz von Hybridhydrogelen als TAVP-Skirt einen vielversprechenden Ansatz darstellt.

## 10 Zusammenfassung und Ausblick

Die Stenose der Aortenklappe ist eine der häufigsten Erkrankungen der Herzklappen mit sehr hoher Inzidenz [2,3]. Insbesondere ältere Menschen ab 65 Jahren sind betroffen [1]. Ähnlich wie bei Koronararterien beschreibt der Zustand der Stenose eine Verengung des durchströmten Lumens. Im Fall einer Aortenklappenstenose ist das Lumen auf Höhe der Aortenklappe derartig verengt, dass der Druckgradient über die Herzklappe bzw. der systolische Druck des linken Ventrikels stark erhöht wird [2]. Pathophysiologische Veränderungen, wie eine konzentrische Myokardhypertrophie, sind die Folge.

Für den Ersatz der Aortenklappe stehen zwei Therapieoptionen zur Verfügung. Patienten mit niedrigem und mittlerem Operationsrisiko werden offen chirurgisch, Patienten mit hohem Risiko oder auch inoperable Patienten Transkatheter-basiert operiert. Obwohl der chirurgische Aortenklappenersatz aktuell noch als Goldstandard gilt, wurden 2016 in Deutschland bereits 60,2% aller Aortenklappenimplantationen Transkatheter-basiert durchgeführt. Weltweit wurden in den vergangenen 15 Jahren, seit der ersten TAVI, mehr als 350.000 Prozeduren in über 70 Ländern durchgeführt [151]. Die Anzahl der durchgeführten herzchirurgischen Eingriffe ist in diesem Zeitraum etwa konstant geblieben.

Die TAVI kann somit als ein sehr stark wachsender und zukunftsfähiger Markt angesehen werden. Derzeit befinden sich CE-zugelassene TAVP von insgesamt sieben Herstellern im internationalen Wettbewerb, die sich teilweise durch stark unterschiedliche Innovationsansätze, Materialien und Designs auszeichnen. Die wesentlichen Herausforderungen für die Entwicklung neuer TAVP sind klinische Komplikationen, wie z.B. die PVR, die post-prozedurale Implantation eines permanenten Herzschrittmachers sowie die Betriebsfestigkeit der Prothesen.

Auch wenn die Zulassungsanforderungen für Medizinprodukte aufgrund des Inkrafttretens der MDR im Allgemeinen steigen, werden spezielle Anforderungen, die der Weiterentwicklung von TAVP vor dem Hintergrund der klinischen Herausforderungen dienen, in den bestehenden Normen nicht berücksichtigt. Zulassungsanforderungen für TAVP sind in der Normenfamilie DIN EN ISO 5840, insbesondere in der ISO 5840-3 beschrieben [10].

Innerhalb der ISO 5840-3 werden grundlegende Anforderungen, beispielsweise für die hydrodynamische Charakterisierung von TAVP *in vitro* beschrieben. Die Problematik, die sich aus der speziellen Implantationsumgebung, d.h. den durch starke Kalkeinlagerungen ungleichmäßig geformten aortalen Annulus, ergeben, werden jedoch nicht thematisiert. Dies gilt gleichermaßen für detaillierte Untersuchungen zur Implantat-Sichtbarkeit und -Positionierung im aortalen Annulus in Korrelation mit der PVR.

Die Überwindung dieser Defizite hinsichtlich der zulassungsrelevanten Prüfmethoden für neuartige TAVP stellt den wesentlichen Inhalt der vorliegenden Arbeit dar. Durch die Entwicklung der verschiedenen neuen Prüfmethoden sollen die besonderen Anforderungen an TAVP, die sich aus der mittlerweile knapp zehnjährigen klinischen Anwendung der TAVI ergeben, berücksichtigt werden, um zukünftige Generationen von TAVP noch sicherer und effektiver zu gestalten.

Bislang existieren verschiedene Generationen von TAVP von insgesamt sieben Herstellern auf dem internationalen Markt, die sich hinsichtlich ihres Designs, der verwendeten Materialien sowie des Freisetzungsmechanismus unterscheiden. Zur Identifikation neuer Entwicklungsanforderungen an TAVP werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit neue Prüfparameter identifiziert, die eine hydrodynamische Charakterisierung von TAVP unter verschiedenen Belastungssituationen ermöglichen und auch kardiologische Vorerkrankungen eines Patienten berücksichtigen. Die Prüfmethoden werden mit Hilfe zweier klinisch etablierter TAVP erprobt. So wird zum einen die selbstexpandierende *Evolut PRO* Bioprothese (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) sowie die mechanisch-expandierbare *Lotus Valve* (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) untersucht. Die erzielten Ergebnisse werden mit klinischen *in vivo* Ergebnissen korreliert, um die Methoden zur hydrodynamischen Charakterisierung in Anlehnung an die ISO 5840-3 zu verbessern und validieren zu können.

Auf Grundlage der Analyse von insgesamt 13 Herzpräparaten von Körperspendern aus dem Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock wird weiterhin ein parametrisches technisches Modell des pathophysiologisch veränderten aortalen Annulus (technisches Kalzifizierungsmodell) sowie ein entsprechendes Fertigungsverfahren für dieses entwickelt. Durch die Variation von Modellparametern des technischen Kalzifizierungsmodells wird eine Nachbildung unterschiedlicher Kalzifizierungsgrade ermöglicht.

Die entwickelten technischen Kalzifizierungsmodelle dienen der hydromechanischen Charakterisierung von TAVP unter pulsatilen sowie stationären Flussbedingungen unter worst case-Bedingungen und adressieren die besonderen Anforderungen an Prüfmethoden, die aus dem klinischen Problem der PVR resultieren. Auf diese Weise können Entwicklungsanforderungen an eine neue Generation von TAVP abgeleitet werden.

Es wird deutlich, dass die Implantationsumgebung einen entscheidenden Einfluss auf die Erfüllung der Zulassungsanforderungen haben kann. So kann z.B. die *Evolut PRO* Bioprothese diese bei einem mittleren Kalzifizierungsgrad nicht mehr erfüllen, die Regurgitationsfraktion der *Lotus Valve* überschreitet bei schwerem Kalzifizierungsgrad die Mindestanforderungen der ISO 5840-3.

Zur Erhöhung der Sicherheit und Effektivität neuer TAVP sollte die pathophysiologische Veränderung der Aortenwurzel und insbesondere die des aortalen Annulus in der hydrodynamischen *in vitro* Prüfung Berücksichtigung finden.

Hinsichtlich der beiden TAVP-Designs kann gezeigt werden, dass die hohe Radialkraft der *Lotus Valve* zu einer Verbesserung der Dichtwirkung der TAVP beiträgt, da die Erhebungen im Bereich des Annulus durch den Stent nach außen weggedrückt werden können, was in einem besseren Formschluss zwischen TAVP und Gefäßwand resultiert. Weiterhin scheint der lamellenartige PET-Skirt der *Lotus Valve* ebenfalls zu einer verbesserten Abdichtung beizutragen. Der glatte abluminal angebrachte Skirt aus Perikard der *Evolut PRO* Bioprothese kann in den vorgestellten Experimenten nicht zu einer zusätzlichen Abdichtung beitragen.

Die ISO 5840-3 verlangt die Untersuchung der Sichtbarkeit von TAVP während der Implantation mittels bildgebender Verfahren, liefert darüber hinaus jedoch keine Anhaltspunkte für eine entsprechende Untersuchungsmethode. In Anlehnung an die für Katheter relevante Norm DIN 13273-7: 2003-08 sowie dem ASTM Standard F640-12 zur Untersuchung der Röntgenstrahlschwächung von Kathetern wird daher eine Methode zur *in vitro* Charakterisierung der Sichtbarkeit von TAVP während und nach der Implantation entwickelt, die einen direkten Vergleich zwischen verschiedenen TAVP-Typen ermöglicht.

Die Implantationshöhe, d.h. die Position einer TAVP in Bezug auf die Ebene des aortalen Annulus, hat *in vivo* post-operativ einen entscheidenden Einfluss auf die Komplikationsrate sowie die Leistungsfähigkeit der Prothese. So kann eine sehr tiefe Implantation der Prothese in Richtung des Ventrikels eine erhöhte PVR hervorrufen. Gleichzeitig kann sie die zusätzliche Implantation eines permanenten Herzschrittmachers bedingen. Eine zu hohe Implantation der TAVP in Richtung der Aorta kann dazu führen, dass der Blutfluss in die Koronararterien verhindert wird und erhöht gleichzeitig das Risiko der Embolisierung der Herzklappenprothese.

Um die klinischen Herausforderungen hinsichtlich der Implantationshöhe und der PVR zu adressieren, wird ein Prüfstand sowie eine Prüfmethode entwickelt, die PVR bei verschiedenen Implantationshöhen der TAVP zwischen 0 mm und - 6 mm proximal des aortalen Annulus in Abhängigkeit steigenden Drucks im stationären retrograden Fluss *in vitro* zu charakterisieren.

Weiterhin wird im Rahmen dieser Arbeit eine Methode entwickelt, die radiale Verschiebung der Attachments einer TAVP in Abhängigkeit steigenden Drucks von 0 mmHg bis 200 mmHg auf die geschlossene Klappe zu charakterisieren (Last-Verformungs-Verhalten). Mit den gemessenen Verformungen können Rückschlüsse auf den Zusammenhang zwischen dem radialen Anpressdruck der Prothese innerhalb des aortalen Annulus sowie der Regurgitation gezogen werden. Ebenso wird die Verformung herangezogen, um die Belastung der TAVP während Betriebsfestigkeitsuntersuchungen zu validieren.



Als Entwicklungsbeitrag für neuartige TAVP werden Hydrogele und polymerisierbare ionische Flüssigkeiten hinsichtlich ihrer Eignung zur Verringerung der PVR untersucht. Ausgehend von einer Auswahl von insgesamt fünf Hydrogelen und Hybridhydrogelen werden geeignete Materialien zur Herstellung eines TAVP-Prototyps mit verbesserten Eigenschaften hinsichtlich der Vermeidung der PVR identifiziert.

Die fünf Hydrogele und Hybridhydrogele werden zunächst hinsichtlich ihres Trocknungs- und Quellverhaltens untersucht. Basierend auf diesen Ergebnissen erfolgt die Auswahl geeigneter Materialien für weitere Analysen zur Bestimmung eines thermosensitiven Verhaltens sowie zur Charakterisierung der mechanischen Festigkeit bei Zug- und Druckbelastung. Darüber hinaus erfolgt die Bewertung der Biokompatibilität der neuartigen Hybridmaterialien im direkten Zellkontakt sowie in einem Eluattest.

Die Untersuchungen werden mit der Herstellung eines Prototyps einer TAVP mit einem Skirt aus Hybridhydrogelen abgeschlossen. Der Prototyp wird zur Charakterisierung der hydrodynamischen Eigenschaften und zur Bewertung des Abdichtverhaltens des Hybridhydrogels mit Hilfe des Pulse Duplicator Systems in technischen Kalzifizierungsmodellen untersucht. Die Regurgitationsfraktion einer TAVP ohne Dichtmanschette während der hydrodynamischen Charakterisierung in einem technischen Kalzifizierungsmodell mit einem Kalzifizierungsgrad von 3 mm konnte je nach Dichtmaterial von  $90,37\% \pm 4,04\%$  auf  $21,02\% \pm 1,51\%$  bzw.  $17,85\% \pm 1,02\%$  reduziert werden. Weiterführende Untersuchungen thematisieren die Optimierung des Quellverhaltens sowie mechanischen Stabilität der Hybridhydrogele während des Crimpens, Ladens und des Freisetzens der TAVP im Zuge einer simulierten Anwendung (engl. simulated use test).

Die erarbeiteten Prüfmethoden und Entwicklungen sollen einen Beitrag zur Schaffung neuer *in vitro* Standards leisten. Die entwickelten Prüfmethoden berücksichtigen die besonderen Anforderungen an TAVP, die während einer 10-jährigen klinischen Anwendung identifiziert wurden, um zukünftige TAVP-Generationen noch sicherer und effektiver für den Patienten zu gestalten. Zukünftige Arbeiten umfassen hier die Anwendung der Prüfmethoden auf weitere klinisch etablierte TAVP sowie auch neue Entwicklungen. Auf diese Weise kann eine umfangreiche Datenbank über die *in vitro* Eigenschaften von TAVP erarbeitet werden, die den Ausgangspunkt für zukünftige, neue Entwicklungen bildet.

## **Anhang Durchführung der verschiedenen Untersuchungen zur Biokompatibilität von Hybridhydrogelen**

### ***Eluattests***

Der Eluattest wird mit einem Gramm der in Reinstwasser gewaschenen Hydrogele durchgeführt. Für die Herstellung der Eluate werden einem Gramm Hybridhydrogel zunächst 5 ml eines FKS-freien Zellkulturmediums (fetales Kälberserum) beigelegt, um die Vorgabe des Extraktionsverhältnisses aus der Norm von 0,2 g/ml zu erfüllen. Hybridhydrogel und Zellkulturmedium werden bei 37°C für 24 Stunden inkubiert. Parallel zur Herstellung der Eluate werden die Mausfibroblasten (20.000 Zellen/well) in einer 96 well Mikrotiterplatte ausgesät. Die Zellen werden in jeweils 200 µl Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM-Zellkulturmedium) inkubiert. Das Zellkulturmedium enthält 4,5 mg/ml Glucose, 10% FCS, 100 U/ml Penicillin G, 100 µg/ml Streptomycin und 3,7 g/l NaHCO<sub>3</sub>. Die Kultivierung der Zellen erfolgt bei 37°C, 5,0% CO<sub>2</sub> und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 98% über 24 h.

Nach der Inkubationsphase wird der Überstand der Eluate abgenommen und steril filtriert (Ø 0,2 µm). Diesem Überstand wird in einer Verdünnungsreihe DMEM-Medium zugelegt (seriell 1:1 → 100%, 50%, 25%, 12,5%, 6,25%, 3,125%). Zudem wird parallel das Nährmedium von den adhären Zellen entfernt und mit dem aus den Eluates gewonnenen Zellkulturmedium verschiedener Verdünnungsstufen aufgefüllt. Anschließend werden jeweils 200 µl je well der Eluatverdünnung auf die adhären Zellen gegeben. Darüber hinaus wird eine Positivkontrolle (PC) mit TETD 10-4 in DMEM-Medium, eine Negativkontrolle (NC) unbehandeltes DMEM-Medium sowie ein Blank DMEM-Medium ohne Zellaussaat als Referenz angelegt. Die Inkubation der Zellen wird für 46 Stunden bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und 98% relativer Luftfeuchtigkeit durchgeführt. Die Zellaktivität wird mit dem CellQuanti-Blue Test durchgeführt.

### ***Durchführung des Direktkontakttests***

Für den Direktkontakt werden separate, flache Prüfkörper mit einem Durchmesser von 25 mm hergestellt, indem 400 µl des Hydrogels zwischen zwei Deckgläsern mit einem Durchmesser von 25 mm polymerisiert werden. Aus diesen Proben werden nach einem Waschprozess in Reinstwasser und 24 stündiger Vorquellung in FKS-freiem Kulturmedium runde Proben mit einem Durchmesser von 6 mm ausgestanzt. Je 12 Proben pro Hybridhydrogel werden in einer 96 well Mikrotiterplatte angeordnet. Jeweils sechs der Proben werden in 200 µl FCS-freiem Kulturmedium, die Verbleibenden in 200 µl Reinstwasser 24 h bei 10°C ± 2°C gelagert. Im Anschluss werden Kulturmedium und Reinstwasser entfernt, 20.000 Zellen direkt auf den Hybridhydrogel-Proben ausgesät und mit 200 µl des DMEM-Zellkulturmediums bedeckt. Parallel wird eine Positivkontrolle mit TETD 10-4 in DMEM-

Medium, eine Negativkontrolle mit DMEM-Medium sowie ein Blank mit DMEM-Medium ohne Zellen als Referenz angelegt. Die Inkubationszeit zur Zellkultivierung beträgt 46 Stunden und wird bei 37°C, 5% CO<sup>2</sup> und 98% relativer Luftfeuchtigkeit durchgeführt. Die Zellaktivität wird mittels CellQuanti-Blue Test bestimmt. Zudem wird eine lebend/tot Färbung der auf den Hybridhydrogel-Proben befindlichen Zellen durchgeführt und fotografisch dokumentiert.

### ***Ermittlung der Zellvitalität mittels CellQuanti-Blue Test***

Nach der Durchführung des Eluat- sowie des Direktkontakttests werden die Testlösungen durch 200 µl Zellkulturmedium mit 10% eines farbsensitiven CellQuanti-Blue Reagenz (Resazurin) ersetzt und die Zellen weitere zwei Stunden bei 37°C, 5% CO<sup>2</sup> und 98% relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert. Dieser Test ermittelt die Abnahme des Resazurin, das mit Hilfe von zellulären Reduktasen enzymatisch in Resorufin umgewandelt wird. Dies liefert quantitative Informationen über den Zellstoffwechsel und lässt auf die Vitalität der Zellen schließen. Nach der Inkubation wird das von der Reduktase umgesetzte Resazurin fluorimetrisch im Mikrotiterplattenleser (FLUOstar Omega, BMG LABTECH, Ortenberg, Deutschland) bei einer Anregung von 544 nm sowie einer Emission von 590 nm erfasst. Zur Bewertung der Zellaktivität in den Proben wird die Zellaktivität der Negativkontrolle als Vergleichswert (100% Vitalität) bestimmt.

## Literaturverzeichnis

- [1] Deutsche Herzstiftung e.V., editor. Deutscher Herzbericht 2017: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. 29th ed. Frankfurt am Main 2017.
- [2] Steffel J, Lüscher T. Herz-Kreislauf. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2014.
- [3] Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2016: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt am Main 2016.
- [4] Prinz C. Basiswissen Innere Medizin. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2012.
- [5] Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Flohr T. Praxisbuch Herz CT: Grundlagen - Durchführung - Befundung. 2nd ed. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
- [6] Dumonteil N, Meredith IT, Blackman DJ, et al. Insights into the need for permanent pacemaker following implantation of the repositionable LOTUS valve for transcatheter aortic valve replacement in 250 patients: results from the REPRISE II trial with extended cohort. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2017; 13: 796–803.
- [7] Tang GHL, Kaneko T. Assessing Implant Depth Using Aortography in Transcatheter Aortic Valve Replacement: What You See May Not Be What You Get. *JACC. Cardiovascular interventions* 2018; 11: 129–132.
- [8] van Gils L, Wöhrle J, Hildick-Smith D, et al. Importance of Contrast Aortography With Lotus Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Post Hoc Analysis From the RESPOND Post-Market Study. *JACC. Cardiovascular interventions* 2018; 11: 119–128.
- [9] Europäisches Parlament und Europäischer Rat. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG und 93/42/EWG des Rates: MDR 2017.
- [10] Deutsches Institut für Normung. DIN EN ISO 5840-3, Herz- und Gefäßimplantate - Herzklappenprothesen - Teil 3: Durch minimal-invasive Methoden implantierbarer Herzklappenersatz (ISO 5840-3: 2013); Deutsche Fassung EN ISO 5840-3: 2013; 2013 Juni 2013.
- [11] Deutsch M-A, Erlebach M, Burri M, et al. Beyond the five-year horizon: Long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2018; 14: 41–49.
- [12] Alos B, Bouleti C, Himbert D, et al. 0007: Seven-year outcome after TAVI. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2016; 8: 260–261.
- [13] Heart-Diagram-science-40502722-585-435.jpg (JPEG-Grafik, 585 × 435 Pixel); 2017. Available from: URL:<http://images6.fanpop.com/image/photos/40500000/Heart-Diagram-science-40502722-585-435.jpg> [cited 2017 Oct 10].
- [14] Oomen, Glen. Bicuspid Aortic Valve Illustration: Series done for New England Journal of Medicine article. This series relates different morphologies of Bicuspid Aortic Valve to the shear forces inflicted upon the aortic wall by their corresponding ejection fractions.; 2017. Available from: URL:<http://www.glenoomen.com/medical-scientific-illustration/>.
- [15] Reul H, Vahlbruch A, Giersiepen M, Schmitz-Rohde T, Hirtz V, Effert S. The Geometry of the Aortic Root in Health, at Valve Disease and After Valve Replacement. *J. Biomechanics* 1990; 23: 181–191.
- [16] Bahlmann E, Nienaber CA, Cramariuc D, et al. Aortic root geometry in aortic stenosis patients (a SEAS substudy). *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2011; 12: 585–590.

- [17] Flachskampf FA. Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ; 43 Tabellen ; [inkl. DVD-ROM]. 5th ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme 2012.
- [18] Kasel AM, Cassese S, Bleiziffer S, et al. Standardized imaging for aortic annular sizing: Implications for transcatheter valve selection. *JACC. Cardiovascular imaging* 2013; 6: 249–262.
- [19] Charitos EI, Sievers H-H. Anatomy of the aortic root: Implications for valve-sparing surgery. *Annals of cardiothoracic surgery* 2013; 2: 53–56.
- [20] Aikawa E, editor. *Calcific Aortic Valve Disease: Anatomy and Function of Normal Aortic Valvular Complex*: InTech 2013.
- [21] Sinning J-M, Vasa-Nicotera M, Chin D, et al. Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62: 11–20.
- [22] Tseng H. *The Characterization of the Microstructure of the Aortic Valve for Tissue Engineering Applications*. Houston: Rice University 2013.
- [23] Hasan A, Ragaert K, Swieszkowski W, et al. Biomechanical properties of native and tissue engineered heart valve constructs. *Journal of biomechanics* 2014; 47: 1949–1963.
- [24] Golenhofen K. *Physiologie: Mit 254 Lerntexten und 111 Tipps für die mündliche Prüfung ; [mit vielen klinischen Bezügen ; Stand Examen Frühjahr 2011]*. 22nd ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme 2011.
- [25] Zilles K, Tillmann BN. *Anatomie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010.
- [26] Blanke P, Russe M, Leipsic J, et al. Conformational pulsatile changes of the aortic annulus: Impact on prosthesis sizing by computed tomography for transcatheter aortic valve replacement. *JACC. Cardiovascular interventions* 2012; 5: 984–994.
- [27] Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 31st ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; Springer e-books 2011.
- [28] Weber T. Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexion, Pulswellengeschwindigkeit. *Journal of Hypertension* 2010; 14.
- [29] Middeke M. Pulswellenanalyse. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2010; 135 Suppl 1: S3.
- [30] Bellhouse BJ, Talbot L. The fluid mechanics of the aortic valve. *J. Fluid Mech.* 1969; 35: 721.
- [31] Keshavarz-Motamed Z, Garcia J, Kadem L. Fluid dynamics of coarctation of the aorta and effect of bicuspid aortic valve. *PloS one* 2013; 8: e72394.
- [32] Sacks MS, David Merryman W, Schmidt DE. On the biomechanics of heart valve function. *Journal of biomechanics* 2009; 42: 1804–1824.
- [33] Westerhof N, Stergiopulos N, Noble MIM, editors. *Snapshots of Hemodynamics: An Aid for Clinical Research and Graduate Education*. Boston: Springer Science + Business Media, Inc. 2005.
- [34] Sripathi VC, Kumar RK, Balakrishnan KR. Further insights into normal aortic valve function: Role of a compliant aortic root on leaflet opening and valve orifice area. *The Annals of Thoracic Surgery* 2004; 77: 844–851.
- [35] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal* 2012; 33: 2451–2496.
- [36] Schäfers H-J, editor. *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie*. 4th ed. Berlin: ABW, Wiss.-Verl. 2011.
- [37] zegdi R, Lecuyer L, Achouh P, et al. Increased radial force improves stent deployment in tricuspid but not in bicuspid stenotic native aortic valves. *The Annals of Thoracic Surgery* 2010; 89: 768–772.
- [38] Marom G. *Fluid-Structure Interaction Modeling of Native Aortic Valve with Root Replacement and Asymmetric Configuration*. Tel Aviv: Tel Aviv University 2013.
- [39] Aksoy O, Cam A, Agarwal S, et al. Significance of aortic valve calcification in patients with low-gradient low-flow aortic stenosis. *Clinical cardiology* 2014; 37: 26–31.

- [40] Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 21: 1220–1225.
- [41] Saikrishnan N, Yap C-H, Milligan NC, Vasilyev NV, Yoganathan AP. In vitro characterization of bicuspid aortic valve hemodynamics using particle image velocimetry. *Annals of biomedical engineering* 2012; 40: 1760–1775.
- [42] Hombach V, Bartel T. Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie: Technik, Klinik, Therapie ; mit 194 Tabellen: Schattauer 2001.
- [43] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal* 2017.
- [44] Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2017; 18: 254–275.
- [45] Burwash IG, Forbes AD, Sadahiro M, et al. Echocardiographic volume flow and stenosis severity measures with changing flow rate in aortic stenosis. *The American journal of physiology* 1993; 265: H1734-43.
- [46] Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985; 71: 1162–1169.
- [47] Yang C-S, Marshall ES, Fanari Z, et al. Discrepancies between direct catheter and echocardiography-based values in aortic stenosis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2016; 87: 488–497.
- [48] Repetitorium Internistische Intensivmedizin.
- [49] Serruys P, Piazza N, Cribier A, Webb J, Laborde J, de Jaegere P. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Tips and Tricks to Avoid Failure. In: Ying-Fu C, editor. *Aortic Valve: InTech*; 2011.
- [50] E. S. Debusm, W. Gross-Fengels (Hrsg.). *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*.
- [51] Chambers JB, Prendergast B, lung B, et al. Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. *European heart journal* 2017; 38: 2177–2183.
- [52] Metzler B. SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen? *Journal für Kardiologie* 2011; 18: 355–361.
- [53] Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012; 41: 734-44; discussion 744-5.
- [54] Jessen JS. *Evaluation verschiedener Risikomodelle für Patienten mit isoliertem, wiederholtem Aortenklappenersatz*. Berlin: Charité - Universitätsmedizin Berlin 2015.
- [55] Arangalage D, Cimadevilla C, Alkhoder S, et al. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Archives of cardiovascular diseases* 2014; 107: 353–360.
- [56] Arsalan M, Weferling M, Hecker F, et al. TAVI risk scoring using established versus new scoring systems: Role of the new STS/ACC model. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2017.
- [57] Holy EW, Kebernik J, Abdelghani M, et al. Long-term durability and hemodynamic performance of a self-expanding transcatheter heart valve beyond 5 years after implantation: A prospective observational study applying the standardized definitions of structural deterioration and valve failure. *EuroIntervention : journal*

- of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 2018.
- [58] Salaun E, Clavel M-A, Rodés-Cabau J, Pibarot P. Bioprosthetic aortic valve durability in the era of transcatheter aortic valve implantation. *Heart (British Cardiac Society)* 2018.
  - [59] Yücel S, Ince H, Kische S, et al. Interdisziplinäre Differenzialtherapie struktureller Herzerkrankungen: Wann Operation und wann kathetergestützte Intervention? *Herz* 2016; 41: 443–458.
  - [60] Braunwald E. *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia [u.a.]: Saunders 2001.
  - [61] Christoph Spes. Kardiovaskuläre Erkrankungen bei schwangeren Patientinnen und Frauen mit Kinderwunsch. In: *Facharztprüfung Kardiologie*: Elsevier; 2017: 299–309.
  - [62] Bakhtiary F, Dzembali O, Steinseiffer U, et al. Hydrodynamic comparison of biological prostheses during progressive valve calcification in a simulated exercise situation. An in vitro study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008; 34: 960–963.
  - [63] Dalmau MJ, González-Santos JM, Blázquez JA, et al. Hemodynamic performance of the Medtronic Mosaic and Perimount Magna aortic bioprostheses: Five-year results of a prospectively randomized study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011; 39: 844–52; discussion 852.
  - [64] Bottio T, Dal Lin C, Lika A, et al. In vitro comparison of different mechanical prostheses suitable for replacement of the systemic atrioventricular valve in children. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2012; 143: 558–568.
  - [65] Baldwin TJ, Campbell A, Christopher L, William O, Sauter J. Fluid dynamics of the CarboMedics Kinetic bileaflet prosthetic heart valve. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1997; 11: 287–292.
  - [66] Cheema FH, Hussain N, Kossar AP, Polvani G. *Patents and Heart Valve Surgery - I: Mechanical Valves. Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery* 2013: 17–34.
  - [67] Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *The Annals of Thoracic Surgery* 1995; 60: 1836–1844.
  - [68] Fisher J, Reece IJ, Wheatley DJ. In Vitro Evaluation of Six Mechanical and Six Bioprosthetic Valves. *Thorac. cardiovasc. Surgeon* 1986: 157–162.
  - [69] Dellimore K, Kemp I, Scheffer C, Weich H, Doubell A. The influence of leaflet skin friction and stiffness on the performance of bioprosthetic aortic valves. *Australasian physical & engineering sciences in medicine* 2013; 36: 473–486.
  - [70] Yoganathan AP, Corcoran WH, Harrison EC, Carl JR. The Bjork-Shiley Aortic Prosthesis:: Flow Characteristics, Thrombus Formation and Tissue Overgrowth. *Circulation* 1978; 58: 70–76.
  - [71] Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *The Annals of Thoracic Surgery* 2003; 76: S2230–S2239.
  - [72] Yoganathan AP, Chandran KB, Sotiropoulos F. Flow in prosthetic heart valves: State-of-the-art and future directions. *Annals of biomedical engineering* 2005; 33: 1689–1694.
  - [73] Bowler MA, Merryman WD. In vitro models of aortic valve calcification: Solidifying a system. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 2015; 24: 1–10.
  - [74] Mathieu P, Boulanger M-C. Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. *The Canadian journal of cardiology* 2014; 30: 982–993.
  - [75] Schüchtermann-Klinik. Herzklappenoperation - Wenn die Ventile des Herzens versagen; 2016. Available from: URL:<http://www.herzerfrischend.info/herzklappenoperation/> [cited 2017 Dec 15].
  - [76] Life Systems. Herz-Lungen-Maschine. Available from: URL:<https://www.life-systems.de/de/devices/geraete/hlm-sorin-s5/> [cited 2017 Dec 15].



- [77] Universitätsklinikum Jena. Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie Jena. Available from:  
URL:<http://www.htchirurgie.uniklinikum-jena.de/Klinik+f%C3%BCr+Herzchirurgie+und+Thoraxchirurgie+Jena.html> [cited 2017 Dec 15].
- [78] Waldenberger, H. Herz-Web Cardio Informationssystem. Available from:  
URL:[http://www.herz.at/therapien/HLM/hlm\\_inhalt\\_frameset.php](http://www.herz.at/therapien/HLM/hlm_inhalt_frameset.php) [cited 2017 Dec 15].
- [79] Feuchtner G. Imaging of cardiac valves by computed tomography. *Scientifica* 2013; 2013: 270579.
- [80] Handke M, Heinrichs G, Beyersdorf F, Olschewski M, Bode C, Geibel A. In vivo analysis of aortic valve dynamics by transesophageal 3-dimensional echocardiography with high temporal resolution. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003; 125: 1412–1419.
- [81] Kasel AM, Cassese S, Bleiziffer S, et al. Standardized imaging for aortic annular sizing: Implications for transcatheter valve selection. *JACC. Cardiovascular imaging* 2013; 6: 249–262.
- [82] Sari C, Ayhan H, Aslan AN, et al. Predictors and incidence of access site complications in transcatheter aortic valve implantation with the use of new delivery systems. *Perfusion* 2015; 30: 666–674.
- [83] Schuchlenz H. Evaluierung der valvulären Aortenstenose: ein kritischer Vergleich nichtinvasiver echokardiographischer und invasiver Diagnostik. *Journal für Kardiologie* 1999; 6: 18–20.
- [84] Zaman S, Gooley R, McCormick L, Harper R, Meredith IT. Pre - Transcatheter Aortic Valve Implantation Workup in the Cardiac Catheterisation Laboratory. *Heart, lung & circulation* 2015; 24: 1162–1170.
- [85] Blanke P, Russe M, Leipsic J, et al. Conformational pulsatile changes of the aortic annulus: Impact on prosthesis sizing by computed tomography for transcatheter aortic valve replacement. *JACC. Cardiovascular interventions* 2012; 5: 984–994.
- [86] D'Ancona G, Agma HU, Ince H, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the direct flow medical prosthesis: Impact of native aortic valve calcification degree on outcomes. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2017; 89: 135–142.
- [87] Heer LM de, Budde RPJ, Mali WPTM, Vos AM de, van Herwerden LA, Kluin J. Aortic root dimension changes during systole and diastole: Evaluation with ECG-gated multidetector row computed tomography. *The international journal of cardiovascular imaging* 2011; 27: 1195–1204.
- [88] Tsang W, Bateman MG, Weinert L, et al. Accuracy of aortic annular measurements obtained from three-dimensional echocardiography, CT and MRI: Human in vitro and in vivo studies. *Heart (British Cardiac Society)* 2012; 98: 1146–1152.
- [89] Sherif MA, Ince H, Maniuc O, et al. Two-dimensional transesophageal echocardiography for aortic annular sizing in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *BMC cardiovascular disorders* 2015; 15: 181.
- [90] Hammerstingl C, Schueler R, Weber M, et al. Three-dimensional imaging of the aortic valve geometry for prosthesis sizing prior to transcatheter aortic valve replacement. *International journal of cardiology* 2014; 174: 844–849.
- [91] Barbash IM, Barbanti M, Webb J, et al. Comparison of vascular closure devices for access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *European heart journal* 2015; 36: 3370–3379.
- [92] Sharma A, Arbab-Zadeh A, Dubey D, Shani J, Lazar J, Frankel R. Access site bleeding after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2013; 35: 463–468.
- [93] Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. *Archives of cardiovascular diseases* 2012; 105: 146–152.
- [94] Sack S, Schelp MK, Poppe S, et al. Aortenklappenstenosen: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) – transarterieller oder transapikaler Zugang. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2011; 136: 417-26; quiz 427-30.
- [95] Bleiziffer S, Krane M, Deutsch MA, Elhmidi Y, Piazza N, Voss B. Which way in? The Necessity of Multiple Approaches to Transcatheter Valve Therapy. *Current Radiology Reviews* 2013; 9: 268–273.

- [96] Cribier A. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation* 2002; 106: 3006–3008.
- [97] Wiegerinck EMA, van Kesteren F, van Mourik MS, Vis MM, Baan J. An up-to-date overview of the most recent transcatheter implantable aortic valve prostheses. *Expert review of medical devices* 2016; 13: 31–45.
- [98] Boeken U, Assmann A, Born F, Schmid C. *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2013.
- [99] Tuzcu EM, Kapadia SR. Next Generation Valves: What Are We Looking for? *JACC. Cardiovascular interventions* 2016; 9: 76–78.
- [100] Gauvin R, Marinov G, Mehri Y, et al. A comparative study of bovine and porcine pericardium to highlight their potential advantages to manufacture percutaneous cardiovascular implants. *Journal of biomaterials applications* 2013; 28: 552–565.
- [101] Caballero A, Sulejmani F, Martin C, Pham T, Sun W. Evaluation of transcatheter heart valve biomaterials: Biomechanical characterization of bovine and porcine pericardium. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 2017; 75: 486–494.
- [102] Edwards Lifescience. Edwards' Self-Expanding Transcatheter Heart Valve Receives CE Mark. Irvine, CA, USA 2018 Feb 15.
- [103] van Gils L, Tchetché D, Latib A, et al. TAVI with current CE-marked devices: Strategies for optimal sizing and valve delivery. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2016; 12: Y22-7.
- [104] Wynne DG, Rampat R, Trivedi U, et al. Transradial Secondary Arterial Access for Transcatheter Aortic Valve Implantation: Experience and Limitations. *Heart, lung & circulation* 2015; 24: 682–685.
- [105] Kiefer P, Gruenwald F, Kempfert J, et al. Crimping may affect the durability of transcatheter valves: An experimental analysis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011; 92: 155–160.
- [106] Alavi SH, Groves EM, Kheradvar A. The effects of transcatheter valve crimping on pericardial leaflets. *The Annals of Thoracic Surgery* 2014; 97: 1260–1266.
- [107] Arora S, Misenheimer JA, Ramaraj R. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Comprehensive Review and Present Status. *Texas Heart Institute journal* 2017; 44: 29–38.
- [108] Barbanti M, Webb JG, Gilard M, Capodanno D, Tamburino C. Transcatheter aortic valve implantation in 2017: State of the art. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2017; 13: AA11-AA21.
- [109] Metaxa S, Ioannou A, Missouris CG. Transcatheter aortic valve implantation: New hope in the management of valvular heart disease. *Postgraduate medical journal* 2017; 93: 280–288.
- [110] Tarantini G, Nai Fovino L, Gersh BJ. Transcatheter aortic valve implantation in lower-risk patients: What is the perspective? *European heart journal* 2017.
- [111] Kannan RY, Salacinski HJ, Groot J de, et al. The antithrombogenic potential of a polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) nanocomposite. *Biomacromolecules* 2006; 7: 215–223.
- [112] Ghanbari H, Kidane AG, Burriesci G, Ramesh B, Darbyshire A, Seifalian AM. The anti-calcification potential of a silsesquioxane nanocomposite polymer under in vitro conditions: Potential material for synthetic leaflet heart valve. *Acta biomaterialia* 2010; 6: 4249–4260.
- [113] Kidane AG, Burriesci G, Edirisinghe M, Ghanbari H, Bonhoeffer P, Seifalian AM. A novel nanocomposite polymer for development of synthetic heart valve leaflets. *Acta biomaterialia* 2009; 5: 2409–2417.
- [114] Kannan RY, Salacinski HJ, Odlyha M, Butler PE, Seifalian AM. The degradative resistance of polyhedral oligomeric silsesquioxane nanocore integrated polyurethanes: an in vitro study. *Biomaterials* 2006; 27: 1971–1979.

- [115] Salacinski HJ, Tai NR, Carson RJ, Edwards A, Hamilton G, Seifalian AM. In vitro stability of a novel compliant poly(carbonate-urea)urethane to oxidative and hydrolytic stress. *J. Biomed. Mater. Res.* 2002; 59: 207–218.
- [116] Rahmani B, Tzamtzis S, Sheridan R, et al. In Vitro Hydrodynamic Assessment of a New Transcatheter Heart Valve Concept (the TRISKELE). *Journal of cardiovascular translational research* 2017; 10: 104–115.
- [117] Rahmani B, Tzamtzis S, Sheridan R, et al. A new transcatheter heart valve concept (the TRISKELE): Feasibility in an acute preclinical model. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2016; 12: 901–908.
- [118] Forbes TL. The PARTNER trial. *Journal of vascular surgery* 2011; 53: 239–240.
- [119] Wendler O, Schymik G, Treede H, et al. SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. *Circulation* 2017; 135: 1123–1132.
- [120] Capodanno D, Leon MB. Upcoming TAVI trials: rationale, design and impact on clinical practice. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2016; 12: Y51-5.
- [121] Maguire T. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Treatment of Aortic Valve Stenosis: A Health Technology Assessment. Health Quality Ontario.
- [122] Jones DA, Tchétché D, Forrest J, Hellig F, Lansky A, Moat N. The SURTAVI study: TAVI for patients with intermediate risk. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2017; 13: e617-e620.
- [123] Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: A propensity score analysis. *The Lancet* 2016; 387: 2218–2225.
- [124] D'Ancona G, Agma HU, Kische S, et al. Introducing transcatheter aortic valve implantation with a new generation prosthesis: Institutional learning curve and effects on acute outcomes. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 2017; 25: 106–115.
- [125] Ortak J, D'Ancona G, Ince H, et al. Transcatheter aortic valve implantation with a mechanically expandable prosthesis: a learning experience for permanent pacemaker implantation rate reduction. *European journal of medical research* 2018; 23: 14.
- [126] Toggweiler S, Nissen H, Mogensen B, et al. Very low pacemaker rate following ACURATE neo transcatheter heart valve implantation. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2017.
- [127] Burke H, Boron A, Lee J-H, Kahlon KR. Exploring the Difference in Post-procedural Stroke Rates Between Patients with Aortic Stenosis Who Undergo Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Cureus* 2018; 10: e2494.
- [128] Gilard M, Schlüter M, Snow TM, et al. The 2011-2012 pilot European Society of Cardiology Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: 12-month clinical outcomes. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2016; 12: 79–87.
- [129] Ando T, Takagi H. Percutaneous Closure of Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review. *Clinical cardiology* 2016; 39: 608–614.
- [130] Stähli BE, Maier W, Corti R, Lüscher TF, Jenni R, Tanner FC. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: Mechanisms and implications. *Cardiovascular diagnosis and therapy* 2013; 3: 15–22.
- [131] Johansson M, Nozohoor S, Zindovic I, Nilsson J, Kimblad PO, Sjögren J. Prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation: a comparison of logistic EuroSCORE, STS score, and EuroSCORE II. *The Journal of heart valve disease* 2014; 23: 567–574.

- [132] Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *European heart journal* 2012; 33: 2403–2418.
- [133] Barker CM, Reardon MJ. The CoreValve US pivotal trial. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 26: 179–186.
- [134] Mahtta D, Elgendy IY, Bavry AA. From CoreValve to Evolut PRO: Reviewing the Journey of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves. *Cardiology and therapy* 2017.
- [135] Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, et al. Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis With a Novel Resheathable Supra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve System. *JACC. Cardiovascular interventions* 2015; 8: 1359–1367.
- [136] Medtronic. Life is different with PRO: Evolut PRO Clinical Study, 60 patients, 30 day outcomes.
- [137] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 1597–1607.
- [138] Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 2016; 374: 1609–1620.
- [139] Kodali S, Thourani VH, White J, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *European heart journal* 2016; 37: 2252–2262.
- [140] Lefèvre T, Colombo A, Tchétché D, et al. Prospective Multicenter Evaluation of the Direct Flow Medical Transcatheter Aortic Valve System: 12-Month Outcomes of the Evaluation of the Direct Flow Medical Percutaneous Aortic Valve 18F System for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis (DISCOVER) Study. *JACC. Cardiovascular interventions* 2016; 9: 68–75.
- [141] Falk V, Wöhrle J, Hildick-Smith D, et al. Safety and efficacy of a repositionable and fully retrievable aortic valve used in routine clinical practice: The RESPOND Study. *European heart journal* 2017; 38: 3359–3366.
- [142] Meredith Am IT, Walters DL, Dumonteil N, et al. Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISE II study. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64: 1339–1348.
- [143] Börgermann J, Holzhey DM, Thielmann M, et al. Transcatheter aortic valve implantation using the ACURATE TA™ system: 1-year outcomes and comparison of 500 patients from the SAVI registries. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2017; 51: 936–942.
- [144] Möllmann H, Hengstenberg C, Hilker M, et al. Real-world experience using the ACURATE neo™ prosthesis: 30-day outcomes of 1000 patients enrolled in the SAVI-TF registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2017.
- [145] Manoharan G, Linke A, Moellmann H, et al. TCT-692 Multicentre clinical study evaluating a novel resheatable self-expanding transcatheter aortic valve system. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64: B203.
- [146] Möllmann H, Linke A, Holzhey DM, et al. Implantation and 30-Day Follow-Up on All 4 Valve Sizes Within the Portico Transcatheter Aortic Bioprosthesis Family. *JACC. Cardiovascular interventions* 2017; 10: 1538–1547.
- [147] Silaschi M, Treede H, Rastan AJ, et al. The JUPITER registry: 1-year results of transapical aortic valve implantation using a second-generation transcatheter heart valve in patients with aortic stenosis. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2016; 50: 874–881.

- [148] Sinning J-M, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59: 1134–1141.
- [149] Indraratna P, Ang SC, Gada H, et al. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 148: 509–514.
- [150] Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, et al. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2010; 122: S37–42.
- [151] Barbanti M, Buccheri S, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter aortic valve replacement with new-generation devices: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology* 2017; 245: 83–89.
- [152] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2011; 364: 2187–2198.
- [153] Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1790–1798.
- [154] U.S. National Library of Medicine. Medtronic Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low Risk Patients: Medtronic; 2016. Available from: URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02701283>.
- [155] U.S. National Library of Medicine. The PARTNER 3 - Trial: The Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis (P3): Edwards Lifescience; 2016. Available from: URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675114>.
- [156] Durko AP, Osnabrugge RL, Kappetein AP. Long-term outlook for transcatheter aortic valve replacement. *Trends in cardiovascular medicine* 2017.
- [157] d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *European heart journal* 2016; 37: 3515–3522.
- [158] Arora S, Ramm CJ, Misenheimer JA, Vavalle JP. Early transcatheter valve prosthesis degeneration and future ramifications. *Cardiovascular diagnosis and therapy* 2017; 7: 1–3.
- [159] Ahmad K, Klaaborg KE, Hjortdal V, et al. Prosthetic valve endocarditis after transcatheter aortic valve implantation-diagnostic and surgical considerations. *Journal of thoracic disease* 2016; 8: E1213–E1218.
- [160] van Kesteren F, Wiegerinck EMA, Rizzo S, et al. Autopsy after transcatheter aortic valve implantation. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2017; 470: 331–339.
- [161] Regueiro A, Linke A, Latib A, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Subsequent Infective Endocarditis and In-Hospital Death. *JAMA* 2016; 316: 1083–1092.
- [162] Mylotte D, Andalib A, Thériault-Lauzier P, et al. Transcatheter heart valve failure: A systematic review. *European heart journal* 2015; 36: 1306–1327.
- [163] Sulženko J, Toušek P, Línková H. Infective endocarditis as a mid-term complication after transcatheter aortic valve implantation: Case report and literature review. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2014; 84: 311–315.
- [164] Neyt M, van Brabandt H, van de Sande S, Devriese S. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): a Health Technology Assessment Update.
- [165] Houghton D, Jones TW, Cassidy S, et al. The effect of age on the relationship between cardiac and vascular function. *Mechanisms of ageing and development* 2016; 153: 1–6.
- [166] Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *The Lancet* 2015; 385: 2485–2491.
- [167] Miyazaki Y, Abdelghani M, Boer ES de, et al. A novel synchronised diastolic injection method to reduce contrast volume during aortography for aortic regurgitation assessment: In vitro experiment of a transcathe-

- ter heart valve model. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2017; 13: 1288–1295.
- [168] Sedaghat A, Sinning J-M, Werner N, et al. In vitro hydrodynamic and acute clinical performance of a novel self-expanding transcatheter heart valve in various surgical bioprostheses. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2018; 13: 2014–2017.
- [169] Durko AP, Osnabrugge RL, Kappetein AP. Long-term outlook for transcatheter aortic valve replacement. *Trends in cardiovascular medicine* 2017.
- [170] Tillwich F, Sherif MA, Yücel S, Öner A, Ince H. „Low-flow-low-gradient“-Aortenklappenstenose: Aktuelle Evidenz. *Herz* 2017.
- [171] Gaede L, Blumenstein J, Kim W-K, et al. Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: Transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2017; 106: 411–419.
- [172] Walker D, Scotten L. A Database Obtained From In Vitro Function Testing of Mechanical Heart Valves. *The Journal of heart valve disease* 1994: 561–570.
- [173] Hildebrand DK, Wu ZJ, Mayer JJE, Sacks MS. Design and Hydrodynamic Evaluation of a Novel Pulsatile Bioreactor for Biologically Active Heart Valves. *Annals of biomedical engineering* 2004; 32: 1039–1049.
- [174] Walther T, Dehdashtian MM, Khanna R, Young E, Goldbrunner PJ, Lee W. Trans-catheter valve-in-valve implantation: In vitro hydrodynamic performance of the SAPIEN+cloth trans-catheter heart valve in the Carpentier-Edwards Perimount valves. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011; 40: 1120–1126.
- [175] Kalejs M, Lacis R, Kasyanov V, et al. Comparison of radial deformability of stent posts of different aortic bioprostheses. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2013; 16: 129–133.
- [176] Giese D, Weiss K, Baeßler B, et al. In vitro evaluation of flow patterns and turbulent kinetic energy in transcatheter aortic valve prostheses. *Magma (New York, N.Y.)* 2017.
- [177] Sedaghat A, Sinning J-M, Utzenrath M, et al. Hydrodynamic Performance of the Medtronic CoreValve and the Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve in Surgical Bioprostheses: An In Vitro Valve-in-Valve Model. *The Annals of Thoracic Surgery* 2016; 101: 118–124.
- [178] Leopaldi AM, Vismara R, Gelpi G, et al. Intracardiac visualization of transcatheter aortic valve and valve-in-valve implantation in an in vitro passive beating heart. *JACC. Cardiovascular interventions* 2013; 6: 92–93.
- [179] Leopaldi AM, Vismara R, Lemma M, et al. In vitro hemodynamics and valve imaging in passive beating hearts. *Journal of biomechanics* 2012; 45: 1133–1139.
- [180] Paulis R de, Schmitz C, Scaffa R, Nardi P, Chiariello L, Reul H. In vitro evaluation of aortic valve prosthesis in a novel valved conduit with pseudosinuses of Valsalva. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2005; 130: 1016–1021.
- [181] Kunadian B, Vijayalakshmi K, Thornley AR, et al. Meta-analysis of valve hemodynamics and left ventricular mass regression for stentless versus stented aortic valves. *The Annals of Thoracic Surgery* 2007; 84: 73–78.
- [182] Azadani AN, Reardon M, Simonato M, et al. Effect of transcatheter aortic valve size and position on valve-in-valve hemodynamics: An in vitro study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2017; 153: 1303-1315.e1.
- [183] Kuetting M, Sedaghat A, Utzenrath M, et al. In vitro assessment of the influence of aortic annulus ovality on the hydrodynamic performance of self-expanding transcatheter heart valve prostheses. *Journal of biomechanics* 2014; 47: 957–965.

- [184] Stock S, Scharfschwerdt M, Meyer-Saraei R, et al. In vitro coronary flow after transcatheter aortic valve-in-valve implantation: A comparison of 2 valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2017; 153: 255-263.e1.
- [185] Ducci A, Pirisi F, Tzamtzis S, Burriesci G. Transcatheter aortic valves produce unphysiological flows which may contribute to thromboembolic events: An in-vitro study. *Journal of biomechanics* 2016; 49: 4080–4089.
- [186] Quosdorf D. Experimentelle Untersuchungen zur Strömungsmechanik koronarer Stents bei stationärer und pulsatiler Anströmung. 1st ed. Ostseebad Kühlungsborn: Menzel-Verl. 2014.
- [187] Stiehm M. Numerische Simulation der Durchströmung koronarer Stents: Untersuchung der Einflussparameter für das Restenosepotential. Rostock: Universität Rostock 2014 Jul 20.
- [188] Kuehnelt R-U, Puchner R, Pohl A, et al. Characteristic resistance curves of aortic valve substitutes facilitate individualized decision for a particular type. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2005; 27: 450-5; discussion 455.
- [189] Pohl M, Wendt MO, Werner S, Koch B, Lerche D. In Vitro Testing of Artificial Heart Valves: Comparison Between Newtonian and Non-Newtonian Fluids. *Artificial Organs* 1996; 20: 37–46.
- [190] Zenses A-S, Mitchell J, Evin M, et al. In vitro study of valve-in-valve performance with the CoreValve self-expandable prosthesis implanted in different positions and sizes within the Trifecta surgical heart valve. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering* 2015; 18 Suppl 1: 2086–2087.
- [191] Salaun E, Zenses A-S, Evin M, et al. Effect of oversizing and elliptical shape of aortic annulus on transcatheter valve hemodynamics: An in vitro study. *International journal of cardiology* 2016; 208: 28–35.
- [192] Maleki H, Shahriari S, Labrosse M, Rodés-Cabau J, Pibarot P, Kadem L. Effect of Aortic Annulus Size and Prosthesis Oversizing on the Hemodynamics and Leaflet Bending Stress of Transcatheter Valves: An In Vitro Study. *The Canadian journal of cardiology* 2015; 31: 1041–1046.
- [193] D'Ancona G, Dißmann M, Heinze H, Zohlhöfer-Momm D, Ince H, Kische S. Transcatheter aortic valve replacement with the 34 mm Medtronic Evolut valve : Early results of single institution experience. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 2018; 26: 401–408.
- [194] Bushnaq H, Raspé C, Öner A, Yücel S, Ince H, Sommer S-P. A new technique to implant a transcatheter inflatable, fully repositionable prosthesis in aortic stenosis with severe asymmetric calcification. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2017; 25: 679–682.
- [195] Midha PA, Raghav V, Condado JF, et al. Valve Type, Size, and Deployment Location Affect Hemodynamics in an In Vitro Valve-in-Valve Model. *JACC. Cardiovascular interventions* 2016; 9: 1618–1628.
- [196] Kim U, Blanke P, Windecker S, et al. Computed Tomography-based Oversizing and Incidence of Para-Valvular Aortic Regurgitation and Permanent Pacemaker Implantation with a New Generation Self-expanding Transcatheter Heart Valve. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2018.
- [197] Sinning J-M, Werner N, Nickening G, Grube E. Next-Generation Transcatheter Heart Valves -: Current Trials in Europe and USA. *Deakey Heart Center Journal* 2012; VIII: 9-12.
- [198] Medical Education for Undergraduate MD Students. Heart Conduction System; 2011. Available from: URL:<https://mdmedicine.wordpress.com/2011/04/24/heart-conduction-system/>.
- [199] Vavuranakis M, Karioti M, Scott L, et al. Impact of "high" implantation on functionality of self-expandable bioprosthesis during the short- and long-term outcome of patients who undergo transcatheter aortic valve implantation: Is high implantation beneficial? *Cardiovascular therapeutics* 2018; 36: e12330.
- [200] Søndergaard L. Transcatheter aortic valve implantation: don't forget the coronary arteries! *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2018; 14: 147–149.



- [201] Deutsches Institut für Normung. DIN EN ISO 5840-2, Herz- und Gefäßimplantate - Herzklappenprothesen - Teil 2: Chirurgisch implantierter Herzklappenersatz (DIN EN ISO 5840-2: 2015): Deutsches Institut für Normung; 2015 Dezember 2015.
- [202] Sherif MA, Abdel-Wahab M, Stöcker B, et al. Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic CoreValve bioprosthesis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: 1623–1629.
- [203] Buchner S, Debl K. Left Ventricular Outflow Tract. In: Saremi F, editor. *Cardiac CT and MR for adult congenital heart disease*. New York: Springer; 2014: 173–198.
- [204] Stiehm M, Wüstenhagen C, Siewert S, Ince H, Grabow N, Schmitz K-P. Impact of strut dimensions and vessel caliber on thrombosis risk of bioresorbable scaffolds using hemodynamic metrics. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering* 2018.
- [205] Jabbour RJ, Tanaka A, Finkelstein A, et al. Delayed Coronary Obstruction After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71: 1513–1524.
- [206] Khan JM, Dvir D, Greenbaum AB, et al. Transcatheter Laceration of Aortic Leaflets to Prevent Coronary Obstruction During Transcatheter Aortic Valve Replacement: Concept to First-in-Human. *JACC. Cardiovascular interventions* 2018; 11: 677–689.
- [207] Kleiman NS. Delayed Coronary Obstruction After TAVR: A Call for Vigilance. *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71: 1525–1527.
- [208] Dodge TJ, Brown G, Bolson EL, Dodge HT. Lumen Diameter of Normal Human Coronary Arteries: Influence of Age, Sex, Anatomic Variation, and Left Ventricular Hypertrophy or Dilation. *Circulation* 1992; 86: 232–246.
- [209] Kim W-K, Hamm CW. Transcatheter aortic valve implantation in Germany. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2018.
- [210] Schaefer A, Neumann N, Linder M, et al. Outcomes with a latest generation self-expandable, intra-annular, re-sheathable transcatheter heart valve system: analysis of patients with impaired left ventricular function and determinants for pacemaker implantation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2018.
- [211] Deutsches Institut für Normung. DIN 13273-7: 2003-08, Katheter für den medizinischen Bereich - Teil 7: Bestimmung der Röntgenstrahlenschwächung von Kathetern; Anforderungen und Prüfung; 2003 2003-08.
- [212] American Society for Testing and Materials. ASTM F640-12, Standard Test Methods for Determining Radiopacity for Medical Use. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2012 2012.
- [213] Schmidt W, Behrens P, Brandt-Wunderlich C, Siewert S, Grabow N, Schmitz K-P. In vitro performance investigation of bioresorbable scaffolds - Standard tests for vascular stents and beyond. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* 2016; 17: 375–383.
- [214] Kaule S, Siewert S, Pfensig S, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2018; 4: 195–198.
- [215] Tchetché D, van Mieghem NM. New-generation TAVI devices: - description and specifications. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2014; 10: U90-U100.
- [216] Grube E. Lotus Valve System for Transcatheter Aortic Valve Implantation/Replacement (TAVI/R) Evidence. Santiago de Cali 2014 Oct 29.
- [217] Eltchaninoff H, Durand E, Barbanti M, Abdel-Wahab M. TAVI and valve performance: update on definitions, durability, transcatheter heart valve failure modes and management. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2018; 14: AB64-AB73.

- [218] Robertson S, Stankiewicz J, Gong X, Ritchie R. Cyclic Fatigue of Nitinol. Proceedings of the International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies 2004: 79–88.
- [219] McNichols JL, Cory JS. Thermodynamics of Nitinol. Journal of Applied Physics 1987; 61: 972–984.
- [220] Cross W, Kariotis A, Stimler F. Nitinol Characterization Study. Akron, OH, USA: National Aeronautics and Space Administration; 1969.
- [221] Pfensig S, Kaule S, Sämann M, et al. Assessment of heart valve performance by finite-element design studies of polymeric leaflet-structures. Current Directions in Biomedical Engineering 2017; 3.
- [222] Finotello A, Morganti S, Auricchio F. Finite element analysis of TAVI: Impact of native aortic root computational modeling strategies on simulation outcomes. Medical engineering & physics 2017; 47: 2–12.
- [223] Sturla F, Ronzoni M, Vitali M, et al. Impact of different aortic valve calcification patterns on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: A finite element study. Journal of biomechanics 2016; 49: 2520–2530.
- [224] Borowski F, Sämann M, Pfensig S, et al. Fluid-structure interaction of heart valve dynamics in comparison to finite-element analysis. Current Directions in Biomedical Engineering 2018; 4: 259–262.
- [225] Pollari F, Kališnik JM, Fischlein T, Pfeiffer S. Aortic calcification and the risk for paravalvular regurgitation after TAVI: The importance of focusing on reliable outcomes and appropriate variables. Journal of cardiovascular computed tomography 2018.
- [226] Mauri V, Deuschl F, Frohn T, et al. Predictors of paravalvular regurgitation and permanent pacemaker implantation after TAVR with a next-generation self-expanding device. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 2018.
- [227] Tang GHL, Zaid S, Schnittman SR, et al. Novel Predictors of Mild Paravalvular Aortic Regurgitation in SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Implantation. EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 2018.
- [228] Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: Meta-analysis and systematic review of literature. Journal of the American College of Cardiology 2013; 61: 1585–1595.
- [229] Vasa-Nicotera M, Sinning J-M, Chin D, et al. Impact of paravalvular leakage on outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. JACC. Cardiovascular interventions 2012; 5: 858–865.
- [230] Rogers T, Waksman R, Harrison JK, et al. Impact of Balloon Predilatation on Hemodynamics and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With the Self-Expanding CoreValve Prosthesis. The American Journal of Cardiology 2018; 121: 1358–1364.
- [231] Kempfert J, van Linden A, Lehmkuhl L, et al. Aortic annulus sizing: Echocardiographic versus computed tomography derived measurements in comparison with direct surgical sizing. European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2012; 42: 627–633.
- [232] Rodríguez-Olivares R, El Faquir N, Rahhab Z, et al. Impact of device-host interaction on paravalvular aortic regurgitation with different transcatheter heart valves. Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions 2018.
- [233] Ryś M, Hryniewiecki T, Michałowska I, et al. Quantitative estimation of aortic valve calcification in multislice computed tomography in predicting the development of paravalvular leaks following transcatheter aortic valve replacement. Postępy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology 2018; 14: 85–89.
- [234] Barker AJ, Markl M, Bürk J, et al. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta. Circulation. Cardiovascular imaging 2012; 5: 457–466.
- [235] Agnihotri A. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement: Executive summary. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2012; 144: 534–537.

- [236] Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *European heart journal* 2014; 35: 2232–2241.
- [237] Marwan M, Achenbach S, Ensminger SM, et al. CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients. *The international journal of cardiovascular imaging* 2013; 29: 1191–1198.
- [238] Rivard A, Bartel T, Bianco R, et al. Evaluation of Aortic Root and Valve Calcifications by Multi-Detector Computed Tomography. *Journal of Heart Valve Disease* 2009: 662–670.
- [239] Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, et al. Extent and distribution of calcification of both the aortic annulus and the left ventricular outflow tract predict aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2014; 10: 732–738.
- [240] Unbehaun A, Pasic M, Dreyse S, et al. Transapical aortic valve implantation: Incidence and predictors of paravalvular leakage and transvalvular regurgitation in a series of 358 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59: 211–221.
- [241] Cerrato E, Nombela-Franco L, Nazif TM, et al. Evaluation of current practices in transcatheter aortic valve implantation: The WRITTEN (WoRldwIde TAVI ExperieNce) survey. *International journal of cardiology* 2017; 228: 640–647.
- [242] Jones BM, Krishnaswamy A, Tuzcu EM, et al. Matching patients with the ever-expanding range of TAVI devices. *Nature reviews. Cardiology* 2017; 14: 615–626.
- [243] Xu Y-N, Xiong T-Y, Li Y-J, et al. Ballonbasierte Klappengrößenbestimmung bei Transkatheter-Aortenklappenimplantation: Vergleich verschiedener Klappenmorphologien. *Herz* 2018.
- [244] Cerrato E, Nombela-Franco L, Nazif TM, et al. Evaluation of current practices in transcatheter aortic valve implantation: The WRITTEN (WoRldwIde TAVI ExperieNce) survey. *International journal of cardiology* 2017; 228: 640–647.
- [245] Kaule S, Pfensig S, Ott R, et al. Impact of aortic root geometry on hydrodynamic performance of transcatheter aortic valve prostheses. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2017; 3.
- [246] Maleki H, Shahriari S, Labrosse M, Pibarot P, Kadem L. An In Vitro Model of Aortic Stenosis for the Assessment of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of biomechanical engineering* 2014: 054501-1 - 4.
- [247] Scharfschwerdt M. Entwicklung und Evaluation eines pulsatilen Linksherz-Simulators zur funktionellen Untersuchung nativer und artifizieller Herzklappen.
- [248] Medtronic, editor. Life is different with PRO: Medtronic CoreValve Evolut PRO System - Broschüre.
- [249] Rampat R, Khawaja MZ, Byrne J, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement Using the Repositionable LOTUS Valve: United Kingdom Experience. *JACC. Cardiovascular interventions* 2016; 9: 367–372.
- [250] Vavuranakis M, Kariori M, Scott L, et al. Impact of "high" implantation on functionality of self-expandable bioprosthesis during the short- and long-term outcome of patients who undergo transcatheter aortic valve implantation: Is high implantation beneficial? *Cardiovascular therapeutics* 2018; 36: e12330.
- [251] Abawi M, Agostoni P, Kooistra NHM, et al. Rationale and design of the Edwards SAPIEN-3 periprosthetic leakage evaluation versus Medtronic CoreValve in transfemoral aortic valve implantation (ELECT) trial: A randomised comparison of balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve prostheses. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 2017; 25: 318–329.
- [252] Rosu C, Soltesz EG. Selection of Valve Prostheses. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 2015; 27: 152–158.

- [253] Di Martino LFM, Vletter WB, Ren B, et al. Prediction of paravalvular leakage after transcatheter aortic valve implantation. *The international journal of cardiovascular imaging* 2015; 31: 1461–1468.
- [254] Braido P, Fahim M, inventors. Paravalvular Leak Sealing Mechanism. 61/900,475. 2014 Sep 30.
- [255] Braido PN, Fahim MS, inventors; St- Jude Medical. Paravalvular leak sealing mechanism. US201361900475P. 2013 Nov 6.
- [256] Weber B, Hoerstrup S, inventors. Expandable annulus sealing ring for minimally invasive heart valve prostheses. 14185391.1. 2014 Aug 19.
- [257] Yohanan Z, Gurovich N, Felsen B, Pelled I, Meiri O, inventors; Edwards Lifescience. Paravalvular sealing for transcatheter heart valve. 13/549,068. 2012 Jul 13.
- [258] Menk A, Mosher S, Duffy N, inventors; Medtronic. Anti-paravalvular leakage components for transcatheter valve prosthesis. PCT/US2014/010734. 2014 Jan 8.
- [259] Delaloye S, Essinger J, Hefti J-L, Biadillah Y, Mantanus L, Prilly L, inventors; Symetis. Transcatheter stent-valves and methods. systems and devices for addressing para-valve leakage. 13/839,357. 2013 Mar 15.
- [260] Braido PN, Ashworth PE, Neuman JA, inventors; St. Jude Medical. Collapsible and re-expandable prosthetic heart valve cuff designs and complementary technological applications. PCT/US2009/004094. 2009 Jul 15.
- [261] Braido PN, McCarthy AL, inventors; St. Jude Medical. Collapsible prosthetic heart valves. PCT/US2008/011153. 2008 Sep 26.
- [262] Spenser B, Benichou N, Bash A, inventors; Edwards Lifescience PVT, Inc. Paravalvular Leak Detection, Sealing and Prevention. 05769359.0. 2005 Jun 30.
- [263] Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of advanced research* 2015; 6: 105–121.
- [264] Buwalda SJ, Boere KWM, Dijkstra PJ, Feijen J, Vermonden T, Hennink WE. Hydrogels in a historical perspective: from simple networks to smart materials. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society* 2014; 190: 254–273.
- [265] Laftah WA, Hashim S, Ibrahim AN. Polymer Hydrogels: A Review. *Polymer-Plastics Technology and Engineering* 2011; 50: 1475–1486.
- [266] Caló E, Khutoryanskiy VV. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal* 2015; 65: 252–267.
- [267] Kashyap N, Kumar N, Kumar MNVR. Hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems* 2005; 22: 107–149.
- [268] Lee SC, Kwon IK, Park K. Hydrogels for Delivery of Bioactive Agents: A Historical Perspective. *Advanced drug delivery reviews* 2012; 65: 17–20.
- [269] Bawa P, Pillay V, Choonara YE, Du Toit LC. Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery. *Biomedical materials (Bristol, England)* 2009; 4: 22001.
- [270] Klouda L, Mikos AG. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 2008; 68: 34–45.
- [271] Schmaljohann D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews* 2006; 58: 1655–1670.
- [272] Pinaud J, Vignolle J, Gnanou Y, Taton D. Poly(N -heterocyclic-carbene)s and their CO<sub>2</sub> Adducts as Recyclable Polymer-Supported Organocatalysts for Benzoin Condensation and Transesterification Reactions. *Macromolecules* 2011; 44: 1900–1908.
- [273] Jeong B, Gutowska A. Lessons from nature: stimuli-responsive polymers and their biomedical applications. *Trends in biotechnology* 2002; 20: 305–311.

- [274] Jacob C, Matsumoto A, Brennan M, et al. Polymerized Ionic Liquids: Correlation of Ionic Conductivity with Nanoscale Morphology and Counterion Volume. *ACS Macro Lett.* 2017; 6: 941–946.
- [275] Brietzke A, Ehe C von der, Illner S, Matschegewski C, Grabow N, Kragl U. Promising biocompatible hydrogels of crosslinked polyelectrolytes for biomedical applications. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2017; 3.
- [276] Deutsches Institut für Normung. DIN EN ISO 10993-12: 2012-10, Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien.

## Abkürzungsverzeichnis

|                         |  |
|-------------------------|--|
| AV-Knoten               | Atrioventrikularknoten   |
| ARI                     | engl. aortic regurgitation index nach Sinnig <i>et al.</i>   |
| ARI <sub>in vitro</sub> | <i>in vivo</i> - <i>in vitro</i> korrelierter ARI nach Sinnig <i>et al.</i>  |
| CE                      | Conformité Européenne, Europäische Konformität des Medizinprodukts   |
| CO                      | engl. cardiac output   |
| DBP                     | Diastolic blood pressure   |
| EACTS                   | European Association for Cardio-Thoracic Surgery   |
| EOA                     | Effektive Klappenöffnungsfläche (engl. effective orifice area)   |
| ESC                     | European Society of Cardiology   |
| EuroSCORE               | engl. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score  |
| FDA                     | Food and Drug Administration   |
| FEA                     | Finite Elemente Analyse  |
| HF                      | Herzfrequenz   |
| HMV                     | Herzminutenvolumen   |
| IFU                     | Bedienungsanleitung des Herstellers (engl. instructions for use)   |
| IL                      | ionische Flüssigkeit (engl. ionic liquid)  |
| ISO 5840-2              | DIN EN ISO 5840-2: 2013 Herz- und Gefäßimplantate - Herzklappenprothesen - Teil 2: Durch minimal-invasive Methoden implantierter Herzklappenersatz |
| ISO 5840-3              | DIN EN ISO 5840-3: 2013 Herz- und Gefäßimplantate - Herzklappenprothesen - Teil 3: Durch minimal-invasive Methoden implantierter Herzklappenersatz |
| IIB e. V.               | Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialen e. V.,   |
| IBMT                    | Institut für Biomedizinische Technik, Universitätsmedizin Rostock  |
| LCC                     | linke koronare Herzklappentasche (engl. left coronary cusp)  |
| LM                      | linke Kononararterie (engl. left main coronary artery)   |
| LVEDP                   | engl. left ventricular enddiastolic blood pressure   |
| LVOT                    | links-ventrikulärer Ausflusstrakt (engl. left ventricular outflow tract)   |
| MAP                     | engl. mean aortic pressure   |
| MDCT                    | Multislice-Spiral Computertomographie  |
| MDR                     | Medical Device Regulation  |
| NaCl                    | 0,9%-ige Natrium-Chloridlösung   |
| NCC                     | nicht-koronare Herzklappentasche (engl. non coronary cusp)   |

|            |  |
|------------|--|
| NiTi       | Nickel-Titan-Legierung   |
| PAAc       | Polyacrylsäure (engl. poly acrylic acid)   |
| PAAM       | Polyacrylamid  |
| PET        | Polyethylenterephthalat  |
| PIL        | Poly-1-Vinyl-3-Imidazolium Bromid, $p[ViPrIM]^+[Br]^-$                                       |
| PLA        | Polylactid (engl. polylactid acid)   |
| PMMA       | Polymethylmethacrylat  |
| pNIPAAm    | Poly(N-isopropylacrylamid)   |
| POM        | Polyoxymethylen  |
| POSS-PCU   | Polyedrisch oligomerem Silsesquioxan Poly(carbonat-urea)urethan                              |
| PTFE       | Polytetrafluorethylen  |
| PVR        | paravalvuläre Regurgitation  |
| RCA        | rechte Koronararterie (engl. right coronary artery)  |
| RCC        | rechte koronare Herzklappentasche (engl. right coronary cusp)                                |
| SDP        | engl. systolic blood pressure  |
| STS-Score  | engl. Society of Thoracic Surgeons Score   |
| SV         | Schlagvolumen  |
| TAVI       | Transkatheter Aortenklappenimplantation (engl. transcatheter aortic valve im-<br>plantation) |
| TAVP       | Transkatheter Aortenklappenprothese (engl. transcatheter aortic valve pros-<br>theses)       |
| TTL-Signal | 5 V Signal in Transistor-Transistor-Logik  |
| VARC-2     | engl. valve academic research council -2   |
| VTI        | engl. velocity time integral   |
| 3D-TEE     | 3D transösophagealer Echokardiografie  |
| 3D CAD     | engl. 3D computer aided design   |

## Symbolverzeichnis

|                    |   |
|--------------------|---|
| $A_i$              | Fläche des Strömungsquerschnitts  |
| $b$                | Breite der Kalzifizierung   |
| $D$                | Implantationshöhe einer TAVP  |
| $d_i$              | Innendurchmesser eines Annulusmodells / technischen Kalzifizierungsmodells        |
| $d_{Kalk}$         | Durchmesser des technischen Kalzifizierungsmodells gemessen an der Kalzifizierung |
| $E$                | Elastizitätsmodul   |
| $EOA$              | effektive Klappenöffnungsfläche nach DIN EN ISO 5840-3: 2013                      |
| $G$                | Grauwert der Probe  |
| $G_0$              | Grauwert des Untergrunds  |
| $h$                | Höhe der Kalzifizierung in das Lumen hinein ragend (Kalzifizierungsgrad)          |
| $K$                | Kontrastfaktor  |
| $l$                | Länge der Kalzifizierung  |
| $m_i$              | Masse   |
| $m_{nT}$           | Masse nach Trocknung  |
| $m_{nQ}$           | Masse nach Quellung   |
| $N_i$              | Bildnummern der Einzelbilder einer High-Speed Videoaufnahme                       |
| $p_i$              | Druck   |
| $\Delta P$         | mittlerer Druckgradient   |
| $q_{vRMS}$         | effektivwert des Volumenstroms nach DIN EN ISO 5840-3: 2013                       |
| $q(t)$             | Volumenstrom nach DIN EN ISO 5840-3: 2013   |
| $r$                | Radius  |
| $R_c$              | Röntgenkontrast nach ASTM Standard F640-12  |
| $t_i$              | Zeitpunkte des Herzzyklus/Schlagzyklus  |
| $u_i$              | Strömungsgeschwindigkeit  |
| $V$                | Volumen   |
| $V_{Probe}$        | Volumen der Probe   |
| $V_0$              | initiales Probenvolumen   |
| $V_x$              | Probenvolumen   |
| $V_{nT}$           | Probenvolumen nach Trocknung  |
| $V_{nQ}$           | Probenvolumen nach Quellung   |
| $X$                | Aufnahmerate der High-Speed Kamera  |
| $z_i$              | Höhe  |
| $\varepsilon_{dB}$ | Druckdehnung  |
| $\varepsilon_B$    | Bruchdehnung  |
| $\rho$             | Dichte  |
| $\sigma_{Rm}$      | Zugfestigkeit   |
| $\sigma_{dB}$      | Druckfestigkeit   |
| $\xi$              | Formfaktor  |



